

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Valor pronóstico a largo plazo de las arritmias
supraventriculares en pacientes en hemodiálisis**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Eduardo Verde Moreno

Directores

Juan Manuel López Gómez
Manuel Praga Terente

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



VALOR PRONÓSTICO A LARGO PLAZO DE LAS
ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES
EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

Memoria para optar al Grado de Doctor presentada por:

EDUARDO VERDE MORENO

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**VALOR PRONÓSTICO A LARGO PLAZO DE LAS
ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES
EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR:

Eduardo Verde Moreno

Bajo la dirección de los Doctores:

Dr. Juan Manuel López Gómez

Dr. Manuel Praga Terente

Madrid, 2015

D. Juan Manuel López Gómez y D. Manuel Praga Terente, directores de la Tesis Doctoral presentada por Eduardo Verde Moreno informan:

Que Eduardo Verde Moreno ha realizado bajo su dirección y tutela la memoria que presenta para optar al grado de Doctor en Medicina, titulada:

“VALOR PRONÓSTICO A LARGO PLAZO DE LAS ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS”, considerando que el trabajo cumple todas y cada una de las condiciones para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral. La hipótesis de trabajo es correcta, los objetivos están bien definidos y la metodología es la adecuada para alcanzar las conclusiones propuestas.

Por ello, consideramos adecuada su presentación como Tesis Doctoral en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

En Madrid, a 20 de Febrero de 2015



Fdo. Dr. Juan Manuel López Gómez



Fdo. Dr. Manuel Praga Terente

*A Eva y a mis hijos Sergio y Javier, por el tiempo robado,
por hacer todo aquello que yo no hice
para que pudiera dedicarme de lleno a este proyecto.
Simplemente, por ser la Luz que guía mi camino...*

*A mis padres, porque con su sacrificio
hicieron posible que me dedicara a la Medicina.*

*A mi hermana, por cuidar de ellos como nadie
hasta su último aliento.*

AGRADECIMIENTOS:

Son innumerables las personas que han hecho posible este estudio y a las que quiero agradecer que se haya convertido en realidad:

- Al Dr. Juan Manuel López, porque sin su ánimo, empuje y perseverancia este proyecto nunca hubiera visto la luz. Gracias por todas las horas dedicadas y por seguir siendo mi tutor.
- Al Dr. Manuel Praga, por confiar desde el primer momento en este trabajo y promover su desarrollo.
- A la Dra. Marian Goicoechea, por todo cuanto he aprendido de ella, por su apoyo desinteresado y porque “llevar con resignación sus locuras” es un verdadero placer.
- Al Dr. Armando Pérez de Prado, nuestro cardiólogo de cabecera, por todo el trabajo y tiempo que dedicó a este ambicioso proyecto.
- Muchas gracias a todos y cada uno de mis compañeros del Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario “Gregorio Marañón”, por todo lo que me han enseñado y apoyado.
- A mis Jefes de Servicio, el Dr. Fernando Valderrábano, con quien descubrí la Nefrología, y el Dr. José Luño, del que no dejo de aprender cada día. Gracias por la confianza que siempre depositaron en mí.

INDICE DETALLADO

ÍNDICE DETALLADO	8
ÍNDICE DE TABLAS	14
ÍNDICE DE FIGURAS	16
ABREVIATURAS	18
SUMMARY	19
RESUMEN	26
Capítulo 1.- INTRODUCCIÓN	34
1.1.- Patología cardiovascular en pacientes en hemodiálisis.....	35
1.1.1.- Aterosclerosis.....	35
1.1.1.1.- Cardiopatía isquémica.....	36
1.1.1.2.- Enfermedad vascular cerebral.....	37
1.1.1.3.- Enfermedad vascular periférica.....	38
1.1.1.4.- Aterosclerosis aórtica.....	38
1.1.2.- Miocardiopatía urémica.....	39
1.1.3.- Patología valvular.....	41
1.1.4.- Pericarditis urémica.....	42
1.2.- Alteraciones del ritmo cardiaco en hemodiálisis.....	42
1.2.1.- Introducción.....	42
1.2.2.- Fisiopatología de las arritmias cardiacas.....	45
1.2.2.1.- Electrofisiología de la célula cardiaca normal.....	45
1.2.2.2.- Mecanismos arritmogénicos.....	47
1.2.2.2.1.- Alteraciones en la generación del impulso.....	47
1.2.2.2.2.- Alteraciones en la conducción del impulso.....	48
1.2.3.- Clasificación de las arritmias.....	50
1.2.3.1.- Alteraciones en la generación del impulso.....	51
1.2.3.1.1.- Arritmias de origen sinusal.....	51
1.2.3.1.1.1.- Bradicardia sinusal.....	51
1.2.3.1.1.2.- Taquicardia sinusal.....	51

1.2.3.1.1.3.- Arritmia sinusal.....	51
1.2.3.1.1.4.- Paro sinusal.....	52
1.2.3.1.1.5.- Enfermedad del nodo sinusal.....	52
1.2.3.1.2.- Arritmias supraventriculares.....	52
1.2.3.1.2.1.- Extrasístoles supraventriculares.....	52
1.2.3.1.2.2.- Taquicardia supraventricular.....	53
1.2.3.1.2.3.- Flutter auricular.....	53
1.2.3.1.2.4.- Fibrilación auricular.....	54
1.2.3.1.3.- Arritmias ventriculares.....	55
1.2.3.1.3.1.- Extrasístoles ventriculares.....	55
1.2.3.1.3.2.- Taquicardia ventricular.....	56
1.2.3.1.3.3.- Torsades de pointes.....	56
1.2.3.1.3.4.- Fibrilación ventricular.....	56
1.2.3.2.- Alteraciones en la conducción del impulso.....	57
1.2.3.2.1.- Bloqueos.....	57
1.2.3.2.1.1.- Bloqueo sinoauricular.....	58
1.2.3.2.1.2.- Bloqueo auriculoventricular.....	58
1.2.3.2.1.3.- Bloqueo infranodal.....	59
1.2.3.2.2.- Síndromes de preexcitación.....	59
1.2.3.2.2.1.- Síndrome de Wolff – Parkinson – White.....	59
1.2.3.2.2.2.- Síndrome de Lown – Ganong – Levine.....	60
1.2.4.- Factores arritmogénicos en la ERCA.....	60
1.2.4.1.- Patología cardíaca.....	61
1.2.4.1.1.- Cardiopatía isquémica.....	61
1.2.4.1.2.- Miocardiopatía urémica.....	62
1.2.4.1.3.- Patología valvular.....	63
1.2.4.1.4.- Pericarditis urémica.....	63
1.2.4.2.- Alteraciones hidroelectrolíticas.....	63
1.2.4.3.- Alteraciones autonómicas.....	65
1.2.5.- Papel arritmogénico de la hemodiálisis.....	66
1.2.5.1.- Factores arritmogénicos de la hemodiálisis.....	67
1.2.5.1.1.- Variaciones electrolíticas.....	68
1.2.5.1.1.1.- Potasio.....	68

1.2.5.1.1.2.- Calcio.....	69
1.2.5.1.1.3.- Magnesio.....	69
1.2.5.1.2.- Variaciones del equilibrio ácido – base.....	70
1.2.5.1.3.- Modificaciones del volumen plasmático.....	71
1.2.5.2.- Población en hemodiálisis.....	72
1.2.6.- Clínica de las alteraciones del ritmo cardiaco.....	74
1.2.6.1.- Palpitaciones.....	74
1.2.6.2.- Ángor.....	75
1.2.6.3.- Hipotensión arterial.....	75
1.2.6.4.- Insuficiencia cardiaca.....	76
1.2.6.5.- Síncope.....	76
1.2.6.6.- Fenómenos tromboembólicos.....	76
1.2.6.7.- Intolerancia hemodinámica a la hemodiálisis.....	77
1.2.7.- Tratamiento de las arritmias en hemodiálisis.....	77
1.2.7.1.- Tratamiento antiarrítmico.....	78
1.2.7.1.1.- Tratamiento farmacológico.....	78
1.2.7.1.2.- Técnicas invasivas.....	79
1.2.7.2.- Tratamiento antitrombótico.....	79
1.2.8.- Prevención de las arritmias.....	80
1.2.9.- Papel pronóstico de las arritmias en hemodiálisis.....	81
Capítulo 2.- PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS.....	84
2.1.- Justificación del trabajo.....	84
2.2.- Hipótesis del trabajo.....	85
2.3.- Objetivos del trabajo.....	86
2.3.1.- Objetivo principal.....	86
2.3.2.- Objetivos secundarios.....	86
Capítulo 3.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	87
3.1.- Población.....	87
3.2.- Variables demográficas y clínicas.....	88

3.3.- Características de la hemodiálisis.....	89
3.4.- Estudio analítico.....	90
3.5.- Evaluación cardiovascular.....	91
3.5.1.- Valoración clínica cardiológica.....	91
3.5.2.- Electrocardiograma basal.....	91
3.5.3.- Ecocardiograma transtorácico.....	92
3.5.4.- Holter – ECG.....	93
3.6.- Evolución.....	93
3.7.- Definiciones.....	93
3.8.- Estadística.....	95
Capítulo 4.- RESULTADOS.....	97
4.1.- Población.....	97
4.1.1.- Características basales de la población estudiada.....	97
4.1.1.1.- Variables demográficas y clínicas.....	97
4.1.1.2.- Características de la hemodiálisis.....	99
4.1.1.3.- Parámetros analíticos.....	101
4.1.1.4.- Evaluación cardiovascular.....	103
4.1.1.4.1.- Valoración clínica cardiológica.....	103
4.1.1.4.2.- Resultados electrocardiográficos.....	103
4.1.1.4.3.- Resultados ecocardiográficos.....	104
4.1.1.4.4.- Resultados del Holter – ECG.....	105
4.1.2.- Características de los pacientes con ASV.....	106
4.1.2.1.- Variables demográficas y clínicas.....	106
4.1.2.2.- Anemia.....	109
4.1.2.3.- Metabolismo mineral.....	109
4.1.2.4.- Nutrición e inflamación.....	110
4.1.2.5.- Estudio ecocardiográfico.....	111
4.1.2.6.- Características de la hemodiálisis.....	112
4.1.2.6.1.- Variaciones electrolíticas durante las sesiones.....	113
4.1.3.- Factores relacionados con las ASV.....	116
4.1.4.- Clínica de las ASV.....	116

4.2.- Seguimiento y evolución.....	118
4.2.1.- Mortalidad global.....	119
4.2.1.1.- Características de la población.....	119
4.2.1.1.1.- Variables demográficas y clínicas de la población.....	119
4.2.1.1.2.- Características de la hemodiálisis.....	121
4.2.1.1.3.- Parámetros analíticos.....	122
4.2.1.1.4.- Registros ecocardiográficos.....	124
4.2.1.1.5.- Registros Holter – ECG.....	124
4.2.1.2.- Factores relacionados con la mortalidad.....	125
4.2.1.3.- Mortalidad global y ASV.....	126
4.2.1.4.- Mortalidad cardiovascular y ASV.....	127
4.2.2.- Eventos cardiovasculares no mortales.....	132
4.2.2.1.- Arritmias supraventriculares durante el seguimiento.....	136
Capítulo 5.- DISCUSIÓN.....	139
5.1.- Población.....	139
5.1.1.- Características basales de la población estudiada.....	140
5.1.1.1.- Variables demográficas y clínicas.....	140
5.1.1.2.- Características de la hemodiálisis.....	141
5.1.1.3.- Parámetros analíticos.....	141
5.1.1.4.- Evaluación cardiovascular.....	142
5.1.2.- Características de los pacientes con ASV.....	146
5.1.2.1.- Variables demográficas y clínicas.....	146
5.1.2.2.- Parámetros analíticos.....	147
5.1.2.3.- Estudio ecocardiográfico.....	150
5.1.2.4.- Características de la hemodiálisis.....	150
5.1.3.- Factores relacionados con las ASV.....	152
5.1.4.- Clínica de las ASV.....	152
5.2.- Seguimiento y evolución.....	154
5.2.1.- Mortalidad global.....	154
5.2.1.1.- Características de la población.....	154
5.2.1.2.- Factores relacionados con la mortalidad.....	156

5.2.1.3.- Mortalidad global y ASV	156
5.2.1.4.- Mortalidad cardiovascular y ASV.....	159
5.2.2.- Eventos cardiovasculares no mortales.....	164
5.2.2.1.- Arritmias supraventriculares durante el seguimiento.....	168
Capítulo 6.- CONCLUSIONES.....	170
REFERENCIAS.....	172

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación de los fármacos antiarrítmicos de Vaughan – Williams.

Tabla 2: Causas de exclusión del Estudio.

Tabla 3: Comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular clásicos.

Tabla 4: Sintomatología durante las sesiones de diálisis (n/1000 sesiones).

Tabla 5: Parámetros relacionados con la anemia.

Tabla 6: Parámetros relacionados con el metabolismo mineral.

Tabla 7: Parámetros de nutrición e inflamación.

Tabla 8: Hallazgos en el electrocardiograma basal.

Tabla 9: Resultados del Holter – ECG: tipos de arritmias.

Tabla 10: Características demográficas y clínicas en función de la presencia de ASV.

Tabla 11: Comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular en función de la presencia de ASV.

Tabla 12: Parámetros relacionados con la anemia atendiendo a la presencia de ASV.

Tabla 13: Parámetros relacionados con el metabolismo mineral en función de la presencia de ASV.

Tabla 14: Parámetros de nutrición e inflamación atendiendo a la presencia de ASV.

Tabla 15: Características de la hemodiálisis en función de la presencia de ASV.

Tabla 16: Determinaciones analíticas prediálisis en los diferentes grupos.

Tabla 17: Determinaciones analíticas postdiálisis en los diferentes grupos.

Tabla 18: Regresión logística: factores relacionados con las ASV.

Tabla 19: Características demográficas y clínicas en los pacientes vivos y fallecidos.

Tabla 20: Comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular de los pacientes vivos y fallecidos.

Tabla 21: Características de la hemodiálisis de los pacientes vivos y fallecidos.

Tabla 22: Valores de tensión arterial durante las sesiones de los pacientes vivos y fallecidos.

Tabla 23: Parámetros relacionados con la anemia de los pacientes vivos y fallecidos.

Tabla 24: Metabolismo mineral en pacientes vivos y fallecidos.

Tabla 25: Parámetros de nutrición e inflamación en pacientes vivos y fallecidos.

Tabla 26: Modelo proporcional de Cox para la mortalidad global

Tabla 27: Características demográficas, clínicas y analíticas de los pacientes vivos y los fallecidos por causas cardiovasculares.

Tabla 28: Características generales de los pacientes con ASV en el seguimiento.

Tabla 29: Parámetros analíticos de los pacientes con ASV en el seguimiento.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Causas de mortalidad en pacientes prevalentes en diálisis (USRDS, 2013).

Figura 2: Factores de riesgo cardiovascular en la Enfermedad Renal Crónica.

Figura 3: Patrones de remodelamiento ventricular.

Figura 4: Incidencia acumulativa de fibrilación auricular atendiendo a diferentes categorías de filtrado glomerular estimado por Cistatina C.

Figura 5: Potencial transmembrana.

Figura 6: Reentrada anatómica y funcional.

Figura 7: Evolución de los diferentes tipos de fibrilación auricular

Figura 8: Sistema de conducción.

Figura 9: Esquema fisiopatológico de la fibrilación auricular en la ERCA

Figura 10: Diferentes grados de fibrosis intermiocárdica

Figura 11: Episodios de fibrilación auricular en pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal.

Figura 12: Relación cronológica de la fibrilación auricular con las sesiones de hemodiálisis.

Figura 13: Prevalencia de fibrilación auricular ajustada por edad y sexo.

Figura 14: Mortalidad en función de la presencia de fibrilación auricular.

Figura 15: Curvas de supervivencia en pacientes en hemodiálisis en función de la presencia de fibrilación auricular o ritmo sinusal.

Figura 16: Etiología de la ERCA en la población estudiada.

Figura 17: Tensión arterial durante las sesiones de diálisis.

Figura 18: Hallazgos ecocardiográficos de los pacientes estudiados.

Figura 19: Resultados ecocardiográficos en función de la presencia de ASV.

Figura 20: Variaciones electrolíticas séricas durante la hemodiálisis.

Figura 21: Concentraciones de potasio sérico durante la hemodiálisis en los diferentes grupos estudiados.

Figura 22: Área bajo la curva del descenso porcentual del potasio intradiálisis para el desarrollo de ASV (ABC = 0,831; $p < 0,0001$; Punto de corte: 45%).

Figura 23: Causas de muerte en la población estudiada.

Figura 24: Hallazgos ecocardiográficos en pacientes vivos y fallecidos.

Figura 25: Mortalidad global: curvas de Kaplan – Meier.

Figura 26: Causas de muerte en los pacientes con ASV y sin ASV.

Figura 27: Causas de muerte cardiovascular en función de la presencia de ASV.

Figura 28: Mortalidad cardiovascular: curvas de Kaplan – Meier.

Figura 29: Resultados ecocardiográficos de los pacientes vivos y los fallecidos por causas cardiovasculares.

Figura 30: Eventos cardiovasculares no fatales.

Figura 31: Eventos cardiovasculares no fatales atendiendo a la presencia de ASV.

Figura 32: Eventos cardiovasculares en pacientes con y sin ASV: curvas de Kaplan – Meier.

Figura 33: Eventos cardiovasculares (excluyendo las arritmias durante el seguimiento) en pacientes con y sin ASV: curvas de Kaplan – Meier.

Figura 34: Resultados ecocardiográficos de los pacientes con ASV sintomáticas durante el seguimiento.

ABREVIATURAS

ABC: Área bajo la curva

AFB: Acetate Free Biofiltration

AFB – K: Acetate Free Biofiltration con perfiles de potasio

ASV: Arritmias supraventriculares

BAV: Bloqueo auriculoventricular

ECG: Electrocardiograma

ERCA: Enfermedad renal crónica avanzada

HR: Hazard Ratio

HTA: Hipertensión arterial

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda

IC: Intervalo de confianza

IMVI: Índice de masa del ventrículo izquierdo

IRE: Índice de resistencia de eritropoyetina

lpm: latidos por minuto

PCR: Proteína C reactiva

PFD: Paired Filtration Dialysis

PTH: Hormona paratiroidea

RR: Riesgo relativo

TSV: Taquicardia supraventricular

TV: Taquicardia ventricular

WPW: Síndrome de Wolff – Parkinson – White

SUMMARY

INTRODUCTION

Cardiovascular disease remains the leading cause of death in patients with end-stage renal disease (ESRD) undergoing regular hemodialysis despite the improvements in diagnostic tools and medical therapies. Coronary artery disease and sudden cardiac death are the most common causes of mortality in this population. However, there are other diseases of clinical importance, such as cardiac arrhythmias, associated with an increased morbidity and mortality risk.

Cardiac arrhythmias are a frequent disorder in dialysis patients. The main risk factors include advanced age, hypertension, left ventricular hypertrophy (LVH), left atrial dilatation, ischemic heart disease, inflammation, hypokalemia, hypomagnesemia, low-calcium dialysate and acid – base balance disorders.

Supraventricular arrhythmias (SVA), mainly atrial fibrillation, are the most frequent arrhythmias in the general population and hemodialysis patients, but have been little discussed. Also, the management of dialysis subjects with SVA is controversial, since studies have generally excluded patients with chronic kidney disease.

The incidence and prevalence of SVA in ESRD patients appears to be growing due to the effects of increasing age in this population in addition to the higher burden of comorbid illness. However, the systematic review of the literature shows a high degree of variability due to different study design, baseline characteristics of the patients, definitions and the technique used to diagnose the arrhythmias. Most studies only include patients with persistent, chronic or symptomatic cardiac rhythm disorders, excluding subclinical and self-limiting episodes, whose importance should not be underestimated.

These paroxysmal arrhythmias could only be diagnosed with electrocardiography Holter monitoring, rarely used in these studies, therefore very probably underestimate their true incidence.

A paucity of literature exists regarding the prognostic value of SVA in hemodialysis patients. In these few studies, the risk of mortality is increased in ESRD population with documented arrhythmias, mainly atrial fibrillation, compared with those patients who remain in sinus rhythm. It is not clear whether the increased risk of death is secondary to events directly related to cardiac rhythm disorders, like thromboembolic complications, or secondary to co-existent cardiovascular disease. However, in almost all studies, only subjects with symptomatic chronic arrhythmias were included. Until now, there are no studies that analyze long-term prognosis of asymptomatic and self-limiting intradialysis SVA.

Therefore, we designed this study with the following objectives:

Primary objective:

- To evaluate the role of intradialytic SVA, even asymptomatic, on the long-term prognosis in a cohort of prevalent hemodialysis patients.

Secondary objectives:

- To analyze the baseline characteristics of ESRD population undergoing hemodialysis in a Hospital unit.
- To study the sensitivity of the conventional 12-lead electrocardiogram in the diagnosis of intradialytic arrhythmias.
- To analyze the incidence of heart rhythm disturbances during hemodialysis sessions.
- To examine the characteristics of intradialytic arrhythmias.
- To study the risk factors associated with the development of SVA in hemodialysis.
- To analyze the mortality rate and non-fatal cardiovascular events of patients included in the study and its relationship with SVA.

MATERIAL AND METHODS

A prospective, observational, non-controlled study was design. We conducted a cross-sectional baseline analysis at enrollment and long-term follow-up over ten years.

Ninety eight prevalent patients, over 18 years, on maintenance hemodialysis, for at least 6 months in the “Hospital General Universitario Gregorio Marañón” of Madrid, were included. All subjects should have normal sinus rhythm on electrocardiography (ECG).

We excluded those patients with chronic arrhythmias, pacemakers, antiarrhythmic drugs, heart transplant, recent infections, advanced neoplasms, recent hospitalization, hyperthyroidism and those subjects with residual renal function greater than 1 liter/day. Finally, patients with inadequate dialysis dose or carriers of central venous catheters were not included.

Demographic, clinical and laboratory baseline data were recorded. Furthermore, clinical and hemodynamic parameters were collected during hemodialysis sessions. We also measured intradialytic changes in levels of major serum electrolytes.

All patients were evaluated by the same cardiologist. Physical examination, conventional 12-lead ECG, transthoracic echocardiography and continuous ECG – Holter monitoring along six consecutive hemodialysis sessions were recorded. Transthoracic echocardiography examinations were obtained, according to the guidelines of the American Society of Echocardiography, after midweek dialysis session.

Patients were followed for 10 years. All-cause mortality and non-fatal cardiovascular events were recorded.

STATISTICAL ANALYSIS

Continuous data were described by their mean (\pm SD) or as a median (25th – 75th percentile) and compared using an independent Student t-test. Categorical data

were presented as a percentage and compared using chi-square test or Fisher's exact probability test if appropriate.

A multiple regression analysis was used to recognize the significant determinants of SVA. Furthermore, we design ROC curves (Receiver Operating Characteristic) to determine the area under the curve and find the serum potassium critical value related to SVA.

Survival analysis was carried out using the Kaplan - Meier curves and their comparison was performed using the Log - Rank test. Cox regression model was used to assess the association between baseline factors and all-cause mortality, cardiovascular mortality and non-fatal cardiovascular events. The variables included were those that were statistically significant in univariate analysis, as well as those that were of clinical relevance. Estimated hazard ratios (HR) along with corresponding 95 % confidence intervals (CI) and p values were reported.

A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

All statistical analyses were performed using SPSS (V.18.0, SPSS Inc. Chicago, USA).

RESULTS

Finally, 77 patients (42 men and 35 women) were enrolled in this study. The median age was 62 years (25th - 75th percentile: 46 - 70) and vintage on hemodialysis was 36 months (14 - 105). Diabetic nephropathy and chronic interstitial nephropathy were the leading causes of renal disease. Hypertension and diabetes incidence were 68.8 % and 29.9 %, respectively, and Charlson comorbidity index mean was 5.53 ± 2.67 .

At the start of the study, mean hemoglobin value was 10.5 ± 1.5 g/dL, and 74 % of the patients were receiving treatment with eritropoiesis-stimulating agents. Mean albumin was 3.6 ± 0.5 g/dL, mean PTH 404 ± 370 pg/mL and median C-reactive protein (CRP) 3.69 mg/L (1.80 - 6.34).

Conventional 12 - lead ECG study showed few disturbances. No arrhythmias were detected. Left ventricular hypertrophy (LVH) was the most common disorder (33 %). These findings were not correlated with echocardiographic findings, in which a high

prevalence of LVH (66.7 %) and left atrial dilatation (76.2 %) were demonstrated.

Forty four patients (57.14 %) developed intradialysis arrhythmias detected by continuous ECG – Holter monitoring and 84 episodes were recorded (incidence: 181 arrhythmias / 1000 hemodialysis sessions). Their onset was most frequent as the dialysis session progressed.

SVA, detected in 38 (49.3 %) patients, were the most common heart rhythm disturbances during hemodialysis sessions in our study, while ventricular arrhythmias were diagnosed in 10 (12.9 %) subjects.

Only seven episodes (3 fibrillation and 4 atrial flutter) lasting 30 seconds or longer. Non sustained supraventricular tachycardia was the most frequently recorded arrhythmia, followed by flutter and atrial fibrillation. The mean heart rate was between 130 and 140 beats per minute.

An important finding was that all arrhythmias were asymptomatic and self-limiting. Baseline parameters were compared between patients with and without SVA. The first ones were older, had a documented previous history of paroxysmal atrial fibrillation, increased right atrial diameter and a higher CRP levels than patients who never developed SVA. In the multivariable logistic regression model, only age (RR 1.04; $p = 0.01$) and right atrial dilatation (RR 4.29; $p = 0.01$) were independent risk factors for the development of intradialysis SVA.

We also noted that patients with SVA had no arrhythmias at all sessions. SVA episodes were more frequent with a higher potassium percentage decrease ($p = 0.03$). ROC curves were designed to determine the area under the curve and find the serum potassium critical value related to SVA, which finally was 45 %. We must emphasize that these decreases were not different from those of patients without SVA. Therefore, only susceptible population with higher intradialysis serum potassium drops had an increased risk of developing SVA.

The follow-up period was 10 years, with a median of 40 months (18 – 72). During this period, 57 patients died and 15 received kidney transplantation. Cardiovascular disease (52.6 %) was the leading cause of death among study group. Sudden death was the most commonly reported cause of cardiovascular mortality (30 %), followed by ischemic heart disease (23 %). Age (HR = 1.02; 95% CI [1.00 – 1.05]; $p = 0.04$),

Charlson comorbidity index (HR = 1.16; 95% CI [1.05 – 1.27]; p = 0.003), CRP (HR = 2.59; 95% CI [1.09 – 6.15]; p = 0.03) and ECG – Holter registered SVA (HR = 2.00; 95% CI [1.10 – 3.63]; p = 0.02) were associated with all-cause mortality in Cox regression model.

Prognosis role of SVA was analyzed. Survival analysis was carried out comparing Kaplan – Meier curves between patients with and without SVA. The first ones had a higher mortality (Log – Rank 12.45; p = 0.001), being cardiovascular diseases the leading cause of death (69.7 %). Survival curves showed an increased cardiovascular mortality rate in these patients compared with non-SVA group (Log – Rank 7.36; p = 0.007).

SVA were associated with cardiovascular mortality in Cox regression model, adjusted for the most important clinical variables (HR = 4.39; 95 % CI = 1.72 – 11.19; p = 0.002).

Non-fatal cardiovascular events were also analyzed. Eighty one events were recorded in 47 patients (61 %). Ischemic heart disease (28.6 %) was the most frequent, followed by congestive heart failure (24.7 %).

We observed a higher risk of non-fatal events, excluding arrhythmias, among patients who had SVA at baseline (HR = 4.32; 95 % CI = 2.11 – 8.83; p = 0.001), adjusted for clinical relevance variables.

Arrhythmias diagnosed during the follow-up period were analyzed independently. Were recorded in 13 patients, eleven of them were paroxysmal atrial fibrillation episodes. Along the study, seven progressed to permanent or chronic fibrillation.

Finally, ECG – Holter registered SVA at baseline were powerful predictors of symptomatic arrhythmias (HR = 17.7; 95 % CI: 2.1 – 149.2; p = 0.008) and permanent atrial fibrillation (HR = 11.1; 95 % CI: 1.1 – 104.1; p = 0.03) in adjusted Cox regression model.

CONCLUSIONS

This study shows a high incidence of SVA in hemodialysis patients. Most of them are brief, self-limiting and asymptomatic, being their onset most frequent as the dialysis session progresses.

Age and right atrial dilatation are independent risk factors for the development of intradialysis SVA in ESRD population. These susceptible patients have an increased risk of developing SVA with a greater serum potassium percentage decrease along dialysis.

Intradialysis SVA, even brief, self-limiting and subclinical, are independent risk factors of overall and cardiovascular mortality and non-fatal events in hemodialysis patients.

These findings have implications for clinical practice. As SVA are mainly asymptomatic, diagnosis by continuous ECG monitoring during dialysis sessions is mandatory and should be avoided triggers in the population at risk.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La patología cardiovascular constituye la primera causa de muerte en los pacientes diagnosticados de Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA) en programa de hemodiálisis.

La cardiopatía isquémica y la muerte súbita son las principales responsables de la elevada mortalidad. Sin embargo, existen otras formas clínicas de presentación de la patología cardiovascular que no deben ser relegadas a un lugar secundario por su trascendencia clínica y pronóstica, tal y como sucede con las alteraciones del ritmo cardiaco.

Las *arritmias* constituyen un frecuente trastorno entre los pacientes tratados con hemodiálisis periódica. Se han descrito muchos factores implicados en su génesis. Entre estos, los principales son las alteraciones estructurales cardiacas, como la hipertrofia ventricular izquierda o la dilatación auricular; la cardiopatía isquémica; la inflamación o alteraciones bioquímicas como la hipomagnesemia, la hipopotasemia, las variaciones del calcio iónico o los trastornos en el equilibrio ácido-base que se suceden durante las sesiones de hemodiálisis.

Son escasos y dispares los estudios sobre la incidencia y factores de riesgo relacionados con el desarrollo de arritmias supraventriculares (ASV) en esta población. La diferente metodología empleada en el diagnóstico permite explicar las grandes discrepancias entre las series. La mayor parte tienen en cuenta únicamente a aquellos pacientes con alteraciones del ritmo permanentes o crónicas. Si tenemos en cuenta la notable prevalencia de dos de los principales factores de riesgo de estas arritmias (edad avanzada y patología cardiaca estructural) en los pacientes en hemodiálisis, parece razonable pensar en una elevada incidencia en esta población. Asimismo, la práctica clínica nos permite conocer cómo no son infrecuentes los episodios paroxísticos y autolimitados durante las sesiones de diálisis. Sin embargo, estos cuadros únicamente pueden ser detectados mediante técnicas de monitorización continua electrocardiográfica,

escasamente utilizada en estas publicaciones. Todo ello determina que nos encontremos ante una patología cuya verdadera incidencia probablemente se encuentra infraestimada.

Un aspecto escasamente analizado en el campo de las alteraciones del ritmo en los pacientes diagnosticados de ERCA en hemodiálisis es su potencial papel pronóstico. El frecuente curso asintomático se ha ligado con un comportamiento que podríamos definir como benigno. Algunos estudios llamaron la atención sobre la relación entre las arritmias de origen ventricular y un pronóstico evolutivo negativo. Sin embargo, son escasos los trabajos que analizan el papel de las ASV, por otra parte las más frecuentes. Desde hace años se conoce la mayor mortalidad entre los pacientes con fibrilación auricular en la población general. También se ha demostrado un pronóstico semejante entre pacientes en hemodiálisis en series en las que únicamente se incluyen pacientes con fibrilación auricular permanente o crónica. Sin embargo, no se ha estudiado el papel pronóstico a largo plazo de las ASV intradiálisis de corta duración que únicamente se pueden detectar mediante registros Holter – ECG.

En base a ello nos propusimos este trabajo con los siguientes objetivos:

Objetivo principal

Evaluar el efecto de las arritmias supraventriculares intradiálisis, incluso silentes, sobre el pronóstico a largo plazo en una cohorte de pacientes prevalentes diagnosticados de ERCA en hemodiálisis.

Objetivos secundarios

- Analizar las características basales de una población diagnosticada de ERCA sometida a hemodiálisis en una Unidad Hospitalaria.
- Estudiar la sensibilidad del electrocardiograma (ECG) convencional de 12 derivaciones en el diagnóstico de las arritmias intradiálisis.

- Analizar la incidencia de alteraciones del ritmo cardiaco durante las sesiones de hemodiálisis.
- Estudiar las características de las arritmias intradiálisis.
- Analizar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de arritmias supraventriculares en hemodiálisis.
- Analizar la mortalidad de la población estudiada y los factores predictores.
- Analizar los eventos cardiovasculares no fatales y su relación con las arritmias supraventriculares.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio prospectivo, observacional, no controlado, con un análisis basal transversal en el momento del reclutamiento y un posterior seguimiento a largo plazo durante un periodo de 10 años.

Se incluyeron los 98 pacientes prevalentes, mayores de 18 años y en ritmo sinusal, en programa de hemodiálisis periódica durante más de 6 meses en el Hospital General Universitario “Gregorio Marañón” de Madrid. Se excluyeron aquellos con parámetros clínicos tales como arritmias crónicas, tratamiento antiarrítmico, marcapasos, trasplantados cardiacos, hospitalizados, infecciones recientes, neoplasias terminales, función renal residual superior a 1 litro/día o hipertiroidismo. También se excluyeron los que presentaban parámetros de diálisis tales como dosis de diálisis insuficiente o portadores de catéteres y por último atendiendo a características técnicas que impidieran una adecuada homogeneización de la muestra.

Se registraron las variables demográficas, clínicas y analíticas basales de los pacientes incluidos. Durante las sesiones de hemodiálisis se recogieron parámetros clínicos, hemodinámicos y las determinaciones de las variaciones horarias de los principales electrolitos. Asimismo se llevó a cabo una evaluación cardiovascular, por un único especialista en Cardiología, consistente en una valoración clínica, un ECG de 12 derivaciones, un ecocardiograma transtorácico en el periodo interdiálisis y registros Holter – ECG durante 6 sesiones completas y consecutivas de hemodiálisis.

Los pacientes tras este estudio inicial fueron seguidos a lo largo de 10 años, registrándose la existencia de eventos cardiovasculares no fatales y los fallecimientos, así como sus causas.

CÁLCULO ESTADÍSTICO

Se analizaron las distintas variables recogidas y se compararon con los diferentes test estadísticos en función de su distribución y características (chi cuadrado, t de Student después de comprobar la normalidad de la distribución usando la prueba de Kolmogorov – Smirnov, análisis de la varianza).

Se analizaron los factores implicados en la génesis de las arritmias que habían resultado significativos en el análisis univariante, incluyéndose en un análisis multivariante de regresión logística. Trazamos asimismo las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic o Característica Operativa del Receptor) para determinar el área bajo la curva (ABC) y hallar el punto de corte de máxima especificidad y sensibilidad relativa a factores desencadenantes de las ASV.

Se diseñaron curvas de supervivencia acumulada de Kaplan – Meier, que fueron comparadas mediante el test de Log – Rank (Cox – Mantel). Finalmente para determinar los factores asociados a la mortalidad global, cardiovascular y eventos cardiovasculares no fatales en la población estudiada, empleamos el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se calcularon los Hazard Ratios (HR) o razones de riesgo, con el correspondiente intervalo de confianza del 95 % y los valores de p para las variables analizadas. Se incluyeron aquellas que en los análisis univariantes habían resultado significativas estadísticamente o bien las de trascendencia clínica, atendiendo a los principios establecidos de la epidemiología.

RESULTADOS

Finalmente 77 pacientes (42 hombres y 35 mujeres) fueron incluidos en el estudio, con una mediana de edad de 62 años (46 – 70). La nefropatía diabética y la nefropatía tubulointersticial fueron las principales etiologías de la ERCA, siendo la

mediana de tiempo en diálisis de 36 meses (14 – 105). El 68,8 % tenía antecedentes de hipertensión arterial (HTA) y el 29,9 % eran diabéticos, destacando una elevada comorbilidad como lo muestra un índice de Charlson medio de $5,53 \pm 2,67$.

El 74 % de los pacientes se encontraba en tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis, siendo la hemoglobina media de $10,5 \pm 1,5$ g/dL. Destacaban asimismo unos valores medios de PTH superiores a 400 pg/mL.

La media de albúmina fue de $3,6 \pm 0,5$ g/dL y la mediana de proteína C reactiva (PCR) 3,69 mg/L (1,80 – 6,34), a pesar de haberse excluido a pacientes con procesos intercurrentes infecciosos o neoplasias avanzadas.

El estudio electrocardiográfico evidenció escasas alteraciones. Se confirmó la ausencia de arritmias. La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) fue la alteración más frecuente (33 %). Estos hallazgos no se correlacionaron con los resultados ecocardiográficos, donde se demostró una elevada prevalencia de HVI (66,7 %), dilatación auricular izquierda (76,2 %), y disfunción diastólica (50,7 %).

Cuarenta y cuatro pacientes (57,14 %) presentaron algún tipo de trastorno del ritmo cardiaco durante los registros Holter – ECG realizados en hemodiálisis, demostrándose 84 episodios de arritmias, lo que determina una incidencia de 181 arritmias / 1000 sesiones de hemodiálisis.

Las ASV fueron las más frecuentes, presentes en el 49,3 % de la población estudiada, con un total de 72 episodios, frente al 12,9 % de arritmias ventriculares. Únicamente 7 (3 fibrilaciones y 4 flutter auriculares) arritmias tuvieron una duración superior a 30 segundos, mientras que el resto tuvo una duración media de $2,8 \pm 3,0$ segundos. La taquicardia supraventricular (TSV) fue la alteración del ritmo más frecuentemente registrada, seguida del flutter y de la fibrilación auricular. Sus frecuencias cardiacas medias se encontraban entre 130 y 140 latidos por minuto (lpm), objetivándose una mayor incidencia conforme avanzaba la sesión de diálisis.

Un hallazgo reseñable fue que todas las arritmias fueron asintomáticas y autolimitadas, incluidos los episodios de flutter.

Analizamos las características de los pacientes que presentaban ASV encontrándose en el análisis univariante que estos eran de mayor edad, tenían antecedentes de episodios de fibrilación auricular paroxística sintomática, la PCR más elevada y

dilatación de la aurícula derecha. Cuando llevamos a cabo un estudio de regresión logística únicamente la edad (RR 1,04; $p = 0,01$) y la dilatación de la aurícula derecha en el ecocardiograma (RR 4,29; $p = 0,01$) se asociaron con el registro de las ASV.

Asimismo observamos cómo los pacientes con ASV no presentaban las arritmias en todas las sesiones demostrándose que en aquellas en las que estas se producían presentaban un mayor descenso porcentual del potasio durante la sesión ($p = 0,03$). El cálculo del ABC nos permitió determinar un punto de corte crítico que fue del 45 %, de tal manera que cuando este se superaba se incrementaba de forma significativa el riesgo de sufrir ASV.

Debe señalarse que estos descensos de la kaliemia no eran diferentes de los que presentaban los pacientes sin ASV, lo que indica que tal gradiente se comporta como desencadenante de las ASV únicamente en la población susceptible.

Todos los pacientes fueron seguidos durante 10 años, con una mediana de 40 meses (18 – 72). Durante este periodo, de los 77 pacientes que iniciaron el estudio, 15 habían sido trasplantados y 57 fallecieron, siendo la patología cardiovascular la primera causa de muerte (52,6 %). La muerte súbita cardiaca, a su vez, determinó el 30 % de los fallecimientos de este origen, seguida de la cardiopatía isquémica (23 %). La *edad* (HR = 1,02; IC 95% [1,00 – 1,05]; $p = 0,04$), el *índice de comorbilidad de Charlson* (HR = 1,16; IC 95% [1,05 – 1,27]; $p = 0,003$), la *PCR* (HR = 2,59; IC 95% [1,09 – 6,15]; $p = 0,03$) y la *presencia de ASV en los registros Holter – ECG* (HR = 2,00; IC 95% [1,10 – 3,63]; $p = 0,02$), se asociaron a la mortalidad global de los pacientes estudiados en el modelo proporcional de Cox.

De forma independiente se analizó el papel pronóstico de las ASV. Las curvas de supervivencia de Kaplan – Meier demostraron una mortalidad global superior entre los pacientes en los que se habían registrado estas arritmias (Log – Rank 12,45; $p = 0,001$). En el grupo de pacientes con ASV predominó de forma notable la patología cardiovascular como causa del fallecimiento de los pacientes (69,7 %), evidenciándose en las curvas de supervivencia una mortalidad de este origen significativamente superior (Log – Rank 7,36; $p = 0,007$).

La presencia de ASV se asoció en el modelo proporcional de Cox a un elevado riesgo de mortalidad cardiovascular (HR = 4,39; IC 95 % = 1,72 - 11,19; p = 0,002), ajustada por las principales variables de trascendencia clínica.

Por último, se analizaron los eventos cardiovasculares no fatales, registrándose 81 eventos, repartidos en 47 pacientes (61,0 % de la población estudiada). La isquemia coronaria (28,6 %) fue el más frecuente, seguido de la insuficiencia cardiaca (24,7 %). Observamos un riesgo superior de eventos no mortales, excluyendo las arritmias, entre los pacientes que habían presentado ASV al inicio del estudio (HR = 4,32; IC 95 % = 2,11 - 8,83; p = 0,001), ajustado por las principales variables de trascendencia clínica.

Se analizaron de forma independiente las arritmias que se diagnosticaron a lo largo del seguimiento. Estas fueron evidenciadas en 13 pacientes, siendo en 11 de ellos cuadros de fibrilación auricular paroxística. A lo largo del seguimiento 7 evolucionaron a fibrilación auricular permanente.

Mediante un modelo de Cox ajustado estimamos la razón de riesgo de los pacientes con ASV, evidenciadas en el Holter - ECG al inicio del estudio, de presentar ASV clínicas a lo largo del tiempo, demostrándose que eran potentes predictores de las mismas (HR = 17,7; IC 95 %: 2,1 - 149,2; p = 0,008) e incluso de fibrilación auricular permanente (HR = 11,1; IC 95 %: 1,1 - 104,1; p = 0,03).

CONCLUSIONES

Las arritmias supraventriculares tienen una elevada incidencia en los pacientes en hemodiálisis. La práctica totalidad de ellas son de corta duración, autolimitadas y asintomáticas, siendo más frecuentes conforme avanza la hemodiálisis.

Un elevado descenso porcentual del potasio sérico durante la sesión de diálisis es un factor predisponente para el desarrollo de las arritmias supraventriculares en pacientes susceptibles, aquellos de mayor edad y con dilatación de la aurícula derecha.

Las arritmias supraventriculares intradiálisis, incluso silentes, son un factor predictor independiente de mortalidad global y cardiovascular, así como de eventos

cardiovasculares no fatales en los pacientes en hemodiálisis. Dado que son asintomáticas, resulta preceptivo su diagnóstico mediante registros gráficos continuos, debiendo evitarse en esta población factores desencadenantes, valorando concentraciones de potasio más elevadas en el baño de diálisis.

Capítulo 1.- INTRODUCCIÓN

La patología cardiovascular constituye la primera causa de mortalidad entre la población diagnosticada de ERCA en programa de hemodiálisis (**Figura 1**) ¹⁻⁶. En nuestro país, según datos del Registro Español de Diálisis y Trasplante del año 2011, este porcentaje se sitúa cercano al 40 % ⁷. Esta incidencia se ha mantenido estable en las últimas décadas en los países desarrollados, a pesar de los avances médicos y tecnológicos ^{2, 8-10}. Precisamente estos han sido determinantes de la inclusión de pacientes de mayor edad y comorbilidad en programa de hemodiálisis, debiendo destacarse especialmente un elevado porcentaje de sujetos diabéticos. Pero esta realidad no permite explicar por sí sola su elevada mortalidad cardiovascular. Es conocido que, en comparación con personas de igual edad, los pacientes con ERCA presentan un marcado incremento de esta patología ².

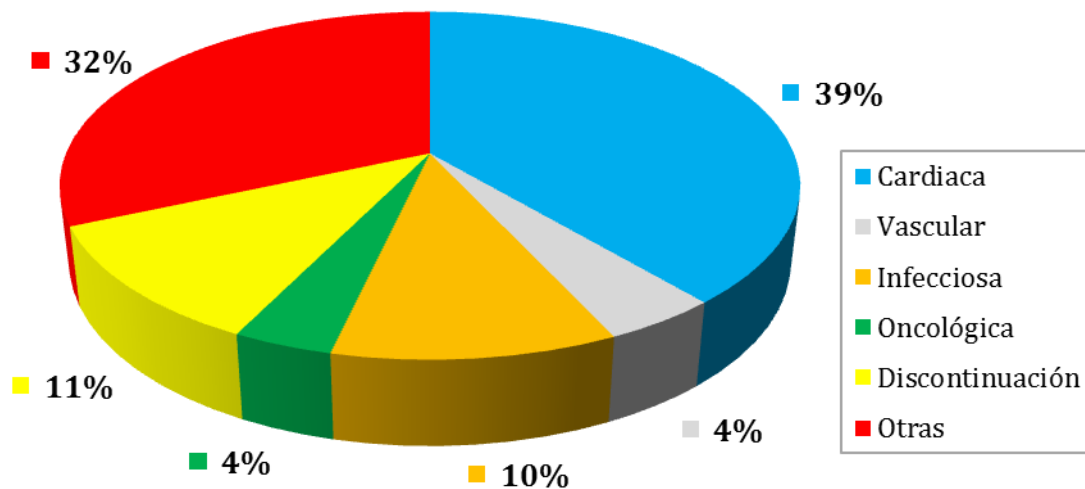


Figura 1: Causas de mortalidad en pacientes prevalentes en diálisis (USRDS, 2013) ²

La cardiopatía isquémica y la muerte súbita son las principales responsables de la elevada mortalidad ^{11 - 12}. Sin embargo, existen otras formas clínicas de presentación de la patología cardiovascular que no deben ser relegadas a un lugar secundario por su trascendencia clínica y pronóstica. Entre estas las principales son la miocardiopatía urémica, las alteraciones isquémicas derivadas de las lesiones

ateroscleróticas a nivel sistémico, la insuficiencia cardiaca, la patología valvular y la pericarditis, sin olvidar algunas menos estudiadas como las alteraciones del ritmo cardiaco ^{13 - 19}.

En las siguientes páginas analizaremos brevemente la patología cardiovascular en la población en hemodiálisis, centrándonos en las arritmias cardiacas, auténtico propósito de este estudio.

1.1.- PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

1.1.1- ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis se caracteriza por la presencia de placas de ateroma en la íntima de arterias de mediano y gran tamaño, en relación con un proceso inflamatorio de origen multifactorial. Su principal consecuencia clínica es la derivada de un síndrome oclusivo de dichas arterias.

La aterosclerosis constituye una patología de elevada prevalencia entre los pacientes diagnosticados de ERCA en hemodiálisis. Desde que en 1974 Lindner y col. ²⁰ plantearan la hipótesis de la “aterogénesis acelerada en la uremia”, referida a esta población, este ha sido un tema de constante controversia en el campo de la Nefrología. La elevada prevalencia de la patología cardiovascular es consecuencia de la asociación de múltiples factores de riesgo cardiovascular determinantes del desarrollo y progresión de la aterosclerosis. La hipertensión arterial, la dislipemia y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado son algunos de los principales y más frecuentes factores de riesgo cardiovascular de los pacientes diagnosticados de ERCA. Sin embargo, no debemos pasar por alto la existencia de otros factores más específicos de esta población, tales como el hiperparatiroidismo secundario, las alteraciones endoteliales, la acción de radicales libres, la inflamación o la hipoalbuminemia (**Figura 2**) ^{21 - 25}.

Las principales consecuencias clínicas de las lesiones ateroscleróticas son la cardiopatía isquémica, la enfermedad vascular cerebral, la enfermedad vascular

periférica y la aterosclerosis aórtica y esplácica, determinante de cuadros como colitis isquémicas.

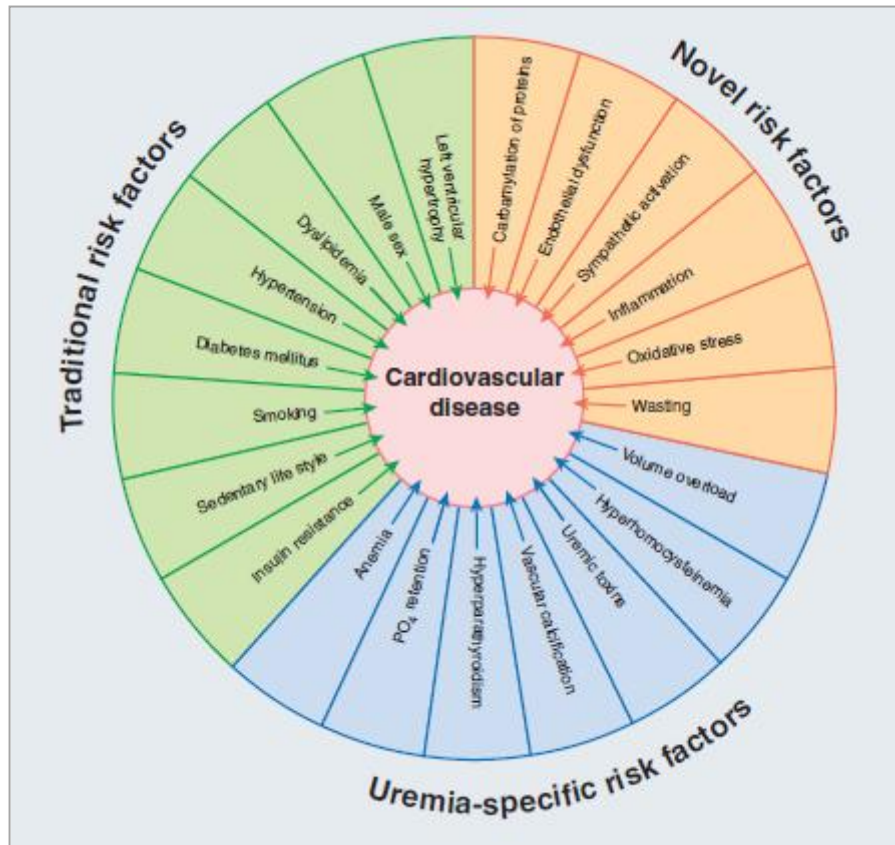


Figura 2: Factores de riesgo cardiovascular en la Enfermedad Renal Crónica

1.1.1.1.- CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La *enfermedad isquémica coronaria* constituye la principal causa individual de muerte en los países industrializados en la población de más de 30 años. Esta patología viene determinada, a través de diferentes causas, por un desbalance entre la demanda y consumo de oxígeno a nivel cardiaco. La cardiopatía isquémica es determinante de una notable morbimortalidad y coste sanitario ¹². Las principales consecuencias clínicas son la angina y el infarto de miocardio. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la cardiopatía isquémica es origen asimismo de otros trastornos cardiacos, pudiendo desencadenar la disfunción ventricular, alteraciones del ritmo cardiaco o incluso la muerte súbita del paciente.

Esta es la más devastadora manifestación de las arritmias ventriculares ²⁶. A pesar de los avances en su prevención y manejo sigue determinando una notoria mortalidad, relacionándose con una de cada cuatro muertes en los pacientes en hemodiálisis, siendo junto con la isquemia coronaria la principal causa de muerte de estos ²⁷.

La enfermedad coronaria es especialmente prevalente en los pacientes urémicos ¹². Ello explica cómo el infarto agudo de miocardio condiciona por si solo más del 15% de las causas de muerte conocidas de los pacientes con ERCA ². Diversos estudios han demostrado alteraciones angiográficas a nivel coronario hasta en el 60% de series de pacientes tratados mediante hemodiálisis periódica ²⁸. Ansari y col. ²⁹ llegaron a evidenciar datos histológicos de enfermedad coronaria en el 86% de los pacientes hemodializados examinados post-mortem. Debe señalarse que la lesión isquémica puede producirse sin alteraciones significativas de las arterias coronarias, como consecuencias de la afectación de pequeños vasos, jugando un papel trascendente el desbalance entre la oferta y demanda de oxígeno a nivel miocárdico. Este hecho es especialmente trascendente en pacientes con hipertrofia ventricular, alteración de muy elevada prevalencia en la población en hemodiálisis.

1.1.1.2.- ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

La frecuencia de accidentes vasculares cerebrales es superior en pacientes sometidos a hemodiálisis que en la población general ¹³. Diversos estudios, como el NOMAS (The Northern Manhattan Study), han demostrado un riesgo superior de ictus en pacientes con enfermedad renal crónica ³⁰. Un reciente meta – análisis relaciona la pérdida del filtrado glomerular con una incidencia superior de enfermedad vascular cerebral ³¹. Entre los factores de riesgo implicados en esta población se ha implicado a la anemia, la malnutrición, la inflamación, la hiperhomocisteinemia y la propia uremia ³².

1.1.1.3.- ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA

Esta es una entidad notablemente frecuente en la población en hemodiálisis, con una prevalencia que oscila entre el 17 al 48 % según las series ³³. Se asocian factores de riesgo clásicos y adicionales, relacionados tanto con la enfermedad renal como con el propio tratamiento ³⁴. Especial mención merece el papel de las alteraciones del metabolismo mineral y las calcificaciones vasculares, así como el estado inflamatorio y la malnutrición ³⁵. Se ha demostrado el papel que juega la elevación del producto calcio – fósforo en la formación de calcificaciones vasculares. Las más frecuentes afectan a la capa media de las arterias, determinando vasos rígidos, carentes de elasticidad, aunque también pueden producirse en la placa ateromatosa de la íntima, favoreciendo su inestabilidad.

Una entidad de características propias lo constituye la calcifilaxis o arteriopatía urémica calcificante, que afecta a las pequeñas arteriolas de la piel y se asocia a una elevada mortalidad ³⁶.

La enfermedad vascular periférica se manifiesta en los pacientes en hemodiálisis fundamentalmente con clínica isquémica, más frecuente en las extremidades inferiores. Ello determinará una importante morbimortalidad, así como una considerable limitación de la calidad de vida de estos pacientes ³⁴.

1.1.1.4.- ATROSCLEROSIS AÓRTICA

La afectación aterosclerótica aórtica puede ser determinante de fenómenos isquémicos a nivel del territorio esplácnico. Especialmente característica en los pacientes en hemodiálisis son los cuadros de colitis isquémica. Esta es una entidad, escasamente estudiada, de no despreciable frecuencia y elevada mortalidad, que se relaciona de forma directa con el estado del árbol vascular y la tolerancia hemodinámica de las sesiones de diálisis ³⁷. Tal y como sucede en la cardiopatía isquémica, la mayor parte de estos cuadros vienen determinados por un desbalance entre la oferta y la demanda de oxígeno en territorios irrigados por una vasculatura con lesiones ateroscleróticas.

Otras consecuencias de la aterosclerosis aórtica se pueden manifestar en otros órganos, como fenómenos isquémicos a nivel hepático o renal, pudiendo determinar cuadros de hipertensión arterial.

Por último, también se deben tener en cuenta la existencia de aneurismas aórticos y las posibles complicaciones relativas al desprendimiento de las placas de ateroma o embolismos de cristales de colesterol.

1.1.2.- MIOCARDIOPATÍA URÉMICA

El concepto de *miocardiopatía urémica* ha sido utilizado en la literatura científica desde hace varias décadas. Raab fue el primero en introducir este término en 1944 para describir las alteraciones miocárdicas que observó en ranas después de la administración de suero urémico ³⁸. Desde entonces se ha empleado para identificar diferentes patologías ³⁹. En los últimos años el concepto se ha concretado y podemos definir la *miocardiopatía urémica* como una patología de origen multifactorial, no isquémico, y potencialmente reversible con la eliminación del estado urémico ¹⁴. Resulta evidente que esta definición carece de toda practicidad, al plantearnos como elemento diagnóstico la reversibilidad de la misma con el trasplante renal, algo que nunca nos permitiría un diagnóstico precoz.

Las alteraciones miocárdicas que caracterizan la miocardiopatía urémica pueden originar trastornos isquémicos o del ritmo cardiaco, y por ello dificultarnos la interpretación patogénica del cuadro clínico del paciente ⁴⁰. Las manifestaciones más características son la hipertrofia ventricular, la dilatación, la disfunción sistólica y la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Estos trastornos, no exclusivos de la miocardiopatía urémica, están presentes hasta en el 86 % de los pacientes en diálisis, pudiendo evidenciarse diferentes patrones de remodelamiento ventricular (**Figura 3**) ⁴¹.

De todas las alteraciones la *hipertrofia ventricular izquierda* (HVI) es la más frecuente, encontrándose entre un 50 - 100 % de los pacientes en hemodiálisis, siendo considerada un factor independiente de mortalidad ⁴². La HVI puede condicionar un desbalance entre el aporte y demanda de oxígeno, debido a la disminución de la densidad capilar, y por ello isquemia coronaria ^{40, 43}.

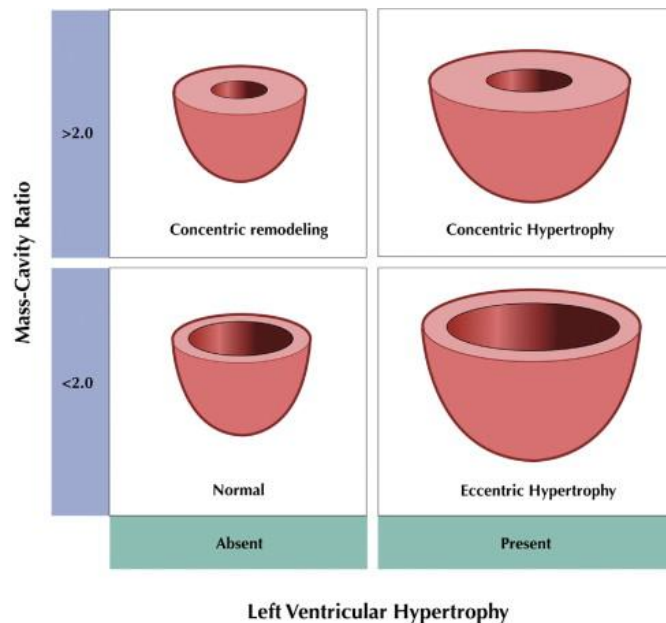


Figura 3: Patrones de remodelamiento ventricular

Asimismo, el aumento de la masa ventricular fibrosa conlleva la disminución de la distensibilidad miocárdica determinando el desarrollo de *disfunción diastólica*, la anomalía funcional más frecuente entre pacientes urémicos ⁴⁴. Esta constituye un factor determinante de la aparición de hipotensión intradiálisis, la cual se relaciona con la génesis de arritmias cardiacas en pacientes urémicos, que pueden conducir incluso a la muerte súbita del paciente ⁴⁵. Igualmente, el incremento de la masa ventricular y la pérdida de su distensibilidad determinan la *dilatación auricular*, favorecida por la sobrecarga de volumen ⁴⁶.

La *disfunción sistólica* constituye otro de los principales factores pronósticos de mortalidad en la población diagnosticada de ERCA ⁴¹. Aunque el desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva es considerada como la principal repercusión clínica de esta entidad, la disfunción sistólica se asocia igualmente a la génesis de alteraciones del ritmo cardiaco ⁴⁷.

Por último, la *dilatación del ventrículo izquierdo* constituye otra de las alteraciones estructurales miocárdicas, frecuentemente asociada a la HVI y al remodelamiento ventricular. Se relaciona con tres factores característicos de la ERCA, como son la anemia, la sobrecarga de volumen y la existencia de una fístula arteriovenosa como acceso vascular para la hemodiálisis ⁴⁰.

Como hemos podido comprobar son múltiples los factores implicados en la patogenia de la *miocardiopatía urémica*. La anemia, la sobrecarga de volumen, la fístula arteriovenosa, la HTA, la hipoalbuminemia, el hiperparatiroidismo secundario se han relacionado con las alteraciones de la función miocárdica en la insuficiencia renal, como lo demuestran diversos estudios ^{22, 39, 41, 48 - 50}.

En los últimos años se ha probado el papel de la miocardiopatía urémica en una mayor susceptibilidad de las células cardiacas a los fenómenos de isquemia – reperusión y una pérdida de la protección mediada por insulina ⁵¹. Se ha intentado experimentalmente determinar el efecto de las toxinas urémicas sobre el músculo cardiaco, centrándose los estudios en el papel de ciertos cardiotónicos endógenos como marinobufagenin, implicado en la fibrosis y el incremento del stress oxidativo a nivel cardiaco ⁵².

A nivel clínico, sin embargo, son escasas las evidencias que nos permiten ligar las toxinas urémicas y el desarrollo de miocardiopatía. Una de estas toxinas, la hormona paratiroidea, sí se ha relacionado con la génesis de las alteraciones miocárdicas en la ERCA, demostrándose cómo la corrección del hiperparatiroidismo evidencia un papel beneficioso sobre la arquitectura y funcionalidad miocárdica en pacientes en hemodiálisis ⁵³.

Es deseable que en los próximos años un mejor conocimiento patogénico de esta entidad nos permita su prevención en fases precoces.

1.1.3.- PATOLOGÍA VALVULAR

La patología valvular es frecuente entre la población en hemodiálisis ⁵⁴. Las *calcificaciones valvulares* se han descrito entre un 20 – 50 % de los pacientes, en función de las series ^{55, 56}. Su génesis relaciona estrechamente con las alteraciones del metabolismo calcio – fósforo. Debe señalarse que en los últimos años se han asociado a una mayor mortalidad cardiovascular ^{16, 57}.

Asimismo, incrementan el riesgo de otras graves patologías, como la *endocarditis infecciosa*. Esta ocurre entre el 2,5 – 7 % de la población en hemodiálisis ⁵⁸.

La mayor susceptibilidad a las infecciones, la existencia de un acceso vascular (fistula arteriovenosa o catéter venoso central) y la elevada frecuencia de patología valvular determinan el notable riesgo de endocarditis infecciosa en esta población ⁵⁹. Las complicaciones de esta entidad son semejantes a las desarrolladas por la población general con este tipo de infección. La mortalidad, sin embargo, parece ser discretamente superior, debida en ocasiones a la progresión de la sepsis y en otros casos a complicaciones cardiovasculares, entre las que se encuentran las alteraciones del ritmo cardiaco ⁶⁰.

1.1.4.- PERICARDITIS URÉMICA

La frecuencia de *pericarditis* urémica sintomática ha disminuido de forma notable en los últimos años ¹⁷. Los importantes avances tecnológicos en el campo de la hemodiálisis y la mejor estandarización de la dosis de diálisis son dos factores asociados a esta circunstancia. La etiología de esta anomalía es paralela con la magnitud de los desórdenes bioquímicos relacionados con la ERCA, respondiendo habitualmente a la intensificación de la hemodiálisis ⁶¹. La mayor importancia de esta patología radica precisamente en sus complicaciones, algunas de las cuales, como el taponamiento pericárdico o las arritmias malignas, pueden conducir al paciente a la muerte ¹⁷.

1.2.- ALTERACIONES DEL RITMO CARDIACO EN HEMODIÁLISIS

1.2.1.- INTRODUCCIÓN

Las *alteraciones del ritmo cardiaco* constituyen un frecuente trastorno entre los pacientes tratados mediante hemodiálisis periódica ^{62 - 70}. Debe recordarse que la enfermedad renal crónica es un conocido factor de riesgo para el desarrollo de fibrilación auricular, la arritmia sostenida más prevalente en la población ⁷¹.

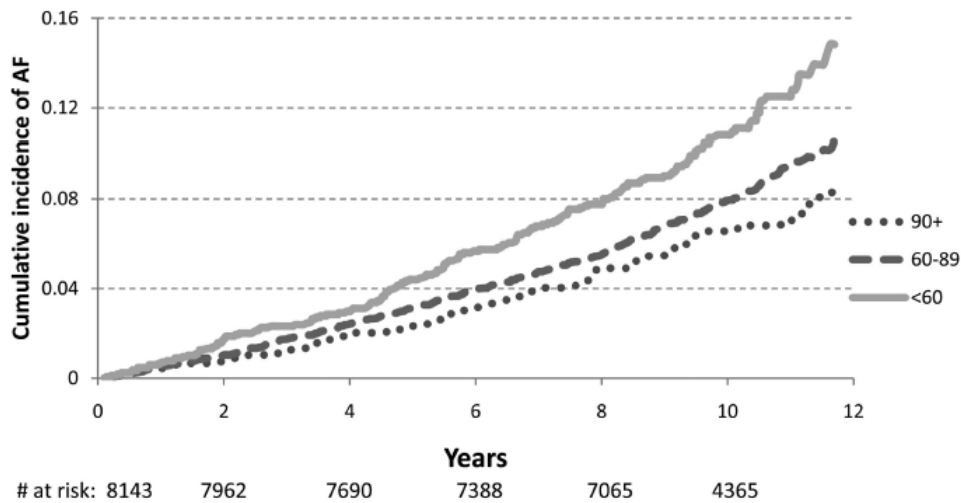


Figura 4: Incidencia acumulativa de fibrilación auricular atendiendo a diferentes categorías de filtrado glomerular estimado por Cistatina C ⁷¹.

En ocasiones estos trastornos cursan de forma asintomática, con carácter autolimitado, siendo preciso para su diagnóstico la aplicación de los registros electrocardiográficos continuos (Holter - ECG). Estos fueron descritos por Holter en 1961 ⁷², encontrándose extendida su utilización en el despistaje de arritmias autolimitadas en la población general. Sin embargo, son escasos los estudios que lo emplean en los pacientes diagnosticados de ERCA durante las sesiones de hemodiálisis, demostrándose en ellos la elevada incidencia de episodios silentes. Sirva de ejemplo la ya clásica serie de Lown y col. ⁷³, donde se detectaban extrasístoles ventriculares en un 15% de los pacientes, porcentaje que se incrementaba hasta el 90 % cuando se introducían estos registros.

Esta metodología nos permite analizar un controvertido aspecto del campo de la Nefrología, como es el potencial papel arritmogénico de la hemodiálisis ⁷⁴.

La escasa incidencia de arritmias entre la población pediátrica en hemodiálisis plantea la existencia de otros desencadenantes ⁷⁵. La edad ha sido considerada clásicamente uno de los más importantes factores de riesgo de esta patología, tanto en la población general como entre sujetos con enfermedad renal en sus diferentes estadios ^{64, 66-70}. Se han descrito muchos otros factores implicados en la génesis de las arritmias intradiálisis. Entre estos los principales son las alteraciones estructurales

cardiacas, como la HVI o la dilatación auricular, la cardiopatía isquémica, la inflamación o alteraciones bioquímicas como la hipomagnesemia, la hipopotasemia, las variaciones del calcio iónico o los trastornos en el equilibrio ácido-base ^{64, 68, 76-79}.

Un aspecto escasamente analizado en el campo de las alteraciones del ritmo en los pacientes diagnosticados de ERCA en hemodiálisis es su potencial papel pronóstico. El frecuente curso silente y autolimitado, ya comentado, se ha ligado en ocasiones con un comportamiento que podríamos definir como benigno. Algunos autores han llamado la atención sobre la relación entre las arritmias de origen ventricular y un pronóstico evolutivo negativo, siendo escasos los estudios relativos a las ASV ^{80, 81}.

La mayor parte de estas series presentan una además una metodología y grupos poblacionales muy heterogéneos. Resulta excepcional la utilización de registros Holter – ECG para el diagnóstico de las arritmias, lo que determina que se incluyan únicamente pacientes con antecedentes clínicos de alteraciones del ritmo o los que presentan episodios sintomáticos. Teniendo en cuenta estas limitaciones, se describe un pronóstico más desfavorable entre los sujetos que presentan ASV, principalmente fibrilación auricular, frente a los que se encuentran en ritmo sinusal ^{64, 66, 68, 82-84}. Sin embargo, tampoco se especifica en estas series si la causa del fallecimiento se debe a fenómenos ligados directamente con la arritmia o se relaciona con la patología cardiovascular coexistente u otras comorbilidades, a su vez asociadas a la arritmia, como la edad o la cardiopatía isquémica ⁸⁵.

Recientemente se ha relacionado la fibrilación auricular con un mayor riesgo de muerte súbita, una de las principales causas de fallecimiento de la población en hemodiálisis ⁸⁶. Diversos mecanismos se han propuesto para explicar la conexión entre las alteraciones del ritmo y la muerte súbita, como la notable variabilidad de los ciclos ventriculares determinada por la irregularidad de las ASV, especialmente la fibrilación auricular ⁸⁷. Todos estos estudios incluyen únicamente pacientes con arritmias sintomáticas, no habiéndose determinado el papel pronóstico de las arritmias silentes y autolimitadas.

Analizaremos seguidamente algunos aspectos de esta importante patología.

1.2.2.- FISIOPATOLOGÍA DE LAS ARRITMIAS CARDIACAS

1.2.2.1.- ELECTROFISIOLOGÍA DE LA CÉLULA CARDIACA NORMAL

La generación y transmisión del impulso cardiaco es posible gracias a las propiedades eléctricas de las células cardiacas. Algunos de estos miocitos muestran automaticidad, la cual se define como la capacidad de sufrir una despolarización diastólica espontánea e iniciar un impulso eléctrico en ausencia de estímulos externos.

Los potenciales de acción originados espontáneamente se propagan a través de los miocitos, que son células excitables. La correcta propagación del impulso cardiaco es posible gracias a las uniones gap o de hendidura, que son estructuras de membrana especializadas formadas por diversos canales iónicos intracelulares que facilitan la comunicación electroquímica entre las unidades celulares.

Las células presentes en el nodo sinusal constituyen el marcapasos natural del corazón, con un potencial de membrana en reposo de aproximadamente -60 mV., menos negativo que las restantes. Este hecho favorece la aparición de una despolarización espontánea ⁸⁸. Estas células se autoestimulan más frecuentemente que las demás estructuras especializadas, quedando anulado el automatismo de estas últimas por el impulso procedente del nodo sinusal.

La actividad de diversas corrientes da lugar a un flujo de entrada neto de sodio con el aumento consiguiente del potencial de membrana. Cuando este alcanza -40 mV, se activan las corrientes de calcio, para posteriormente activarse las corrientes de salida de potasio e inactivarse las de calcio, reduciéndose el potencial de membrana.

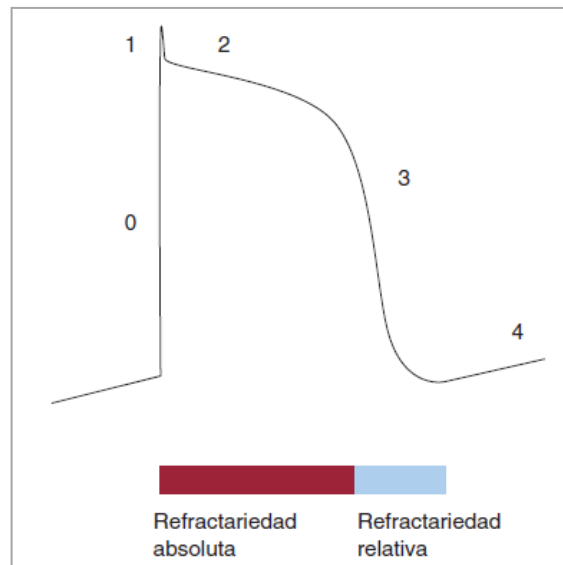


Figura 5: Potencial transmembrana

El potencial de membrana de reposo de las células musculares es de -90 mV. La entrada de cargas eléctricas positivas de calcio y sodio a través de las uniones gap hace que el voltaje se aproxime al umbral, iniciándose un potencial de acción. En este punto se abren los canales de sodio, lo que origina una gran corriente de entrada transitoria de este catión (fase 0 de rápida despolarización). Esta corriente se inactiva rápidamente, tras lo cual se produce un flujo de salida de potasio que inicia la fase de repolarización rápida y precoz (fase 1). A ello le seguirá una fase de meseta (fase 2) durante la cual los canales de calcio juegan un importante papel oponiéndose a la corriente de potasio. La liberación de calcio del retículo sarcoplasmático inicia la contracción del miocito. La activación de los canales de potasio y la inactivación de los de calcio da lugar a la interrupción de la fase de meseta, iniciándose la fase de repolarización tardía (fase 3). En una última etapa los canales de salida de potasio completan la despolarización diastólica (fase 4) **(Figura 5)** ⁸⁹.

Tras la contracción es necesario que las células cardíacas se relajen, lo que explica la importancia de la fase refractaria, durante la cual los miocitos no pueden ser despolarizados. Este periodo refractario se clasifica como absoluto o relativo en

función de que no se pueda excitar la célula en absoluto o que requiera un estímulo superior a lo normal.

El potencial de acción del nodo sinusal, responsable del inicio del impulso eléctrico normal, ocurre con anterioridad a la onda P del ECG y se propaga rápidamente por el músculo auricular lo que da lugar a la onda antes mencionada.

El potencial de acción del nodo auriculoventricular es dependiente de calcio y muy semejante al iniciado en el nodo sinusal. Esta activación comienza durante la onda P y es completada durante la última porción del intervalo PR. En este intervalo tiene lugar asimismo la activación del haz de His, de la rama derecha e izquierda y de las fibras de Purkinje. La activación del músculo ventricular tiene lugar durante el complejo QRS, y su repolarización coincide con la onda T del ECG.

El papel desempeñado por las diferentes corrientes iónicas antes descritas han sido objeto de estudio, estableciéndose la teoría de “parámetro vulnerable”. Las alteraciones hidroelectrolíticas presentes en los pacientes urémicos y sus variaciones a lo largo de las sesiones de hemodiálisis explican la elevada incidencia de arritmias.

El estudio de los “parámetros vulnerables” en cada una de las alteraciones del ritmo permite clasificar los fármacos antiarrítmicos en función de su acción sobre los distintos canales iónicos o los receptores nerviosos ⁹⁰.

1.2.2.2.- MECANISMOS ARRITMOGÉNICOS

Los mecanismos que dan origen a las arritmias clínicamente relevantes son fundamentalmente las alteraciones en la generación del impulso, los trastornos en la conducción o una combinación de ambos ⁸⁹.

1.2.2.2.1.- Alteraciones en la generación del impulso

Estas a su vez se pueden dividir en las alteraciones del automatismo y las de actividad desencadenada.

El *automatismo* resulta de una espontánea despolarización durante la fase 4 del potencial de acción. Puede producirse tanto en situaciones normales como patológicas, lo que permite diferenciarlos en automatismos normales alterados o automatismos anormales.

El aumento en el *automatismo normal* puede generar ciertos tipos de arritmias como la taquicardia sinusal asociada a ejercicio, fiebre o hipertiroidismo.

Cuando células miocárdicas auriculares o ventriculares, que en condiciones normales no presentan actividad espontánea, muestran propiedades de automatismo se habla de *automatismo anormal*. Esta situación se ha descrito en situaciones como la hiperpotasemia, la acidosis y el exceso de catecolaminas⁸⁹.

Por su parte, la *actividad desencadenada* se define como la iniciación del impulso causado por los denominados postpotenciales. Estos consisten en oscilaciones del potencial de membrana que se produce durante o inmediatamente después de un potencial de acción precedente. Cuando alcanzan el umbral se generará un nuevo potencial de acción y con él una nueva respuesta desencadenada, perpetuando el mecanismo.

Los postpotenciales se clasifican temporalmente en precoces, cuando ocurren en la fase 2 o 3 del potencial de acción, y tardíos, cuando aparecen en la fase 4.

1.2.2.2.2.- Alteraciones en la conducción del impulso

Los bloqueos en la conducción se producen cuando falla la propagación del impulso eléctrico. Lo más frecuente es que los impulsos se bloqueen a frecuencias elevadas como resultado de una recuperación incompleta de su periodo refractario. Cuando un impulso llega a un tejido que se encuentra en este periodo la conducción no se produce o se transmite como un latido aberrante⁹¹.

Los bloqueos en la conducción del estímulo a distintos niveles del sistema de conducción cardíaco (sinoauricular, nodo auriculoventricular, del Haz y ramas de His o en la red de Purkinje) son los responsables de las bradiarritmias clínicamente más relevantes.

El *fenómeno de reentrada*, nos permite explicar gran parte de las arritmias relacionadas con alteraciones en la conducción del impulso. Durante la actividad eléctrica normal, cuando todas las fibras se han despolarizado y se encuentran en una fase completamente refractaria, el impulso se extingue. Sin embargo, si un grupo de fibras no se ha activado durante la onda inicial de despolarización, estas pueden excitarse antes de la extinción del impulso volviendo a excitar zonas previamente despolarizadas. Este proceso, denominado reentrada, indica una propagación repetitiva de la onda de activación que vuelve a su origen para volver a activar la zona ya activada.

La reentrada es el mecanismo arritmogénico que se observa con mayor frecuencia en las arritmias clínicas. Se puede dividir en 2 tipos principales: anatómica o clásica y funcional.

La *reentrada anatómica o clásica* se basa en la existencia de un obstáculo anatómico no excitable, rodeado por una vía circular en la que la onda puede «reentrar» y crea circuitos de reentrada fijos y estables (**Figura 6**). El flutter auricular o la taquicardia ventricular postinfarto son ejemplos de este mecanismo arritmogénico.

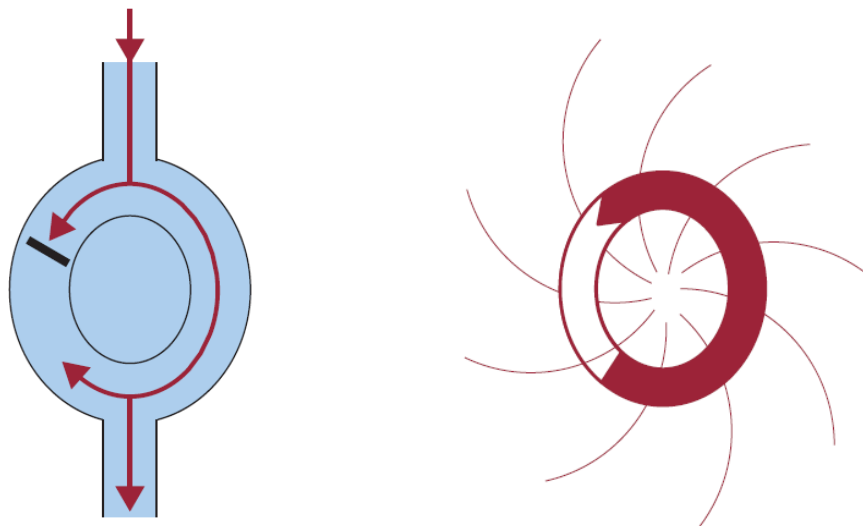


Figura 6: Reentrada anatómica (izquierda) y funcional (derecha)

En la *reentrada funcional* el circuito no está determinado por obstáculos anatómicos, sino por la heterogeneidad electrofisiológica de las fibras implicadas (**Figura 6**).

Se han descrito diversos mecanismos implicados en este tipo de reentrada, como la reentrada de circuitos guía, la anisotrópica, la reentrada “en ocho” o en onda espiral. La fibrilación auricular y ventricular son ejemplos clínicos de reentrada funcional.

1.2.3.- CLASIFICACIÓN DE LAS ARRITMIAS

Una arritmia se define como cualquier tipo de ritmo cardiaco diferente del ritmo sinusal normal. El nódulo sinusal, situado en la desembocadura de la vena cava superior en la aurícula derecha, inicia la actividad auricular que se distribuye en dirección descendente.

El ECG de 12 derivaciones de superficie registra la actividad auricular y ventricular permitiéndonos valorar el lugar de activación eléctrica, así como la existencia de una conducción del impulso normal o anómala.

El *ritmo sinusal normal* se define arbitrariamente como una frecuencia del nodo sinusal de Keith y Flack entre 60 y 100 lpm. Desde un punto de vista práctico y con vistas a la identificación de las distintas arritmias con la ayuda del ECG de 12 derivaciones de superficie podemos diferenciar las arritmias en *bradiarritmias* (con frecuencias inferiores a 60 lpm) y *taquiarritmias* (frecuencias superiores a 100 lpm).

Otra posible clasificación de los trastornos del ritmo cardiaco es en función de su origen. Con este criterio podemos diferenciar las alteraciones del ritmo cardiaco que tienen lugar a nivel sinusal (arritmias sinusales), por encima del nodo auriculoventricular (supraventriculares) o por debajo del mismo (ventriculares).

A continuación describiremos las principales arritmias cardiacas clasificadas en función de su mecanismo fisiopatológico y del lugar de su origen.

1.2.3.1.- ALTERACIONES EN LA GENERACIÓN DEL IMPULSO

1.2.3.1.1.- Arritmias de origen sinusal

1.2.3.1.1.1.- *Bradicardia sinusal*

La bradicardia sinusal consiste en un ritmo de origen sinusal con una frecuencia menor de 60 lpm. Puede ser fisiológica, como sucede en los deportistas o durante el sueño, o patológica como la ocasionada por la hipertensión intracraneal, la hipotermia, el hipotiroidismo o por fármacos (betabloqueantes, morfina...). Habitualmente es asintomática, pero si se asocia con síntomas debe ser tratada, y por supuesto en todos los casos debe estudiarse su origen.

1.2.3.1.1.2.- *Taquicardia sinusal*

Se define como un ritmo sinusal con una frecuencia superior a 100 lpm, tomado este como límite arbitrario. Se produce por una hipertonía simpática o por hipotonía vagal. Puede observarse en algunas de las siguientes circunstancias: ejercicio, ansiedad, stress, fiebre, tirotoxicosis, hipoxia, anemia o por tóxicos (café, tabaco, catecolaminas, atropina...). Normalmente al deberse a una respuesta adecuada a un estímulo no debe tratarse, pero si la respuesta es inapropiada debe ser controlada.

1.2.3.1.1.3.- *Arritmia sinusal*

Esta alteración del ritmo cardiaco se caracteriza por alternancia de periodos de gradual disminución y aumento de la frecuencia cardiaca de origen sinusal. Normalmente la descarga del nodo sinusal es rítmica, sin embargo cuando las variaciones de su frecuencia son mayores de 0,12 segundos entre dos intervalos PP se dice que existe una arritmia sinusal. Esta se puede dividir clásicamente en arritmia respiratoria, como su nombre indica relacionada con el ciclo respiratorio, y la arritmia sinusal no respiratoria, más frecuente en ancianos.

1.2.3.1.1.4.- Paro sinusal

El paro sinusal consiste en un fallo esporádico en el impulso sinusal, lo que determina una pausa sin latidos. El ECG muestra una pausa entre dos ondas P. Habitualmente es secundario a estimulación vagal, pudiendo observarse también en la intoxicación digitalica. Puede ocasionar un síncope si se prolonga, aunque habitualmente se pone en marcha un marcapasos inferior, por lo que no suele precisar tratamiento.

1.2.3.1.1.5.- Enfermedad del nodo sinusal

Bajo este nombre se agrupan una serie de trastornos en la función del nodo sinusal que son de naturaleza orgánica. Este puede ocasionar trastornos en la generación del impulso o en su conducción y puede dar lugar a episodios de bradicardia, paro sinusal, bloqueos sinoauriculares, taquicardias, fibrilación auricular e incluso episodios alternativos de bradicardia y taquicardia (síndrome taquicardia - bradicardia).

1.2.3.1.2.- Arritmias de origen supraventricular

1.2.3.1.2.1.- Extrasístoles supraventriculares

Las extrasístoles se definen como contracciones de todo el corazón o de parte de él debidas a impulsos eléctricos anormales. Dicha anormalidad puede ser en lo referente a su punto de origen (ectópico), a su tiempo de aparición (prematuro) o a ambos, interfiriendo o sustituyendo al ritmo dominante. Pueden originarse a nivel auricular, de la unión auriculoventricular o ventricular, englobándose los 2 primeros orígenes como supraventriculares ⁸⁹.

Las extrasístoles supraventriculares constituyen una de las arritmias más frecuentes. Son un hallazgo ocasional del ECG y cursan de forma asintomática o únicamente con palpitaciones, no precisando habitualmente tratamiento. Suelen observarse en personas sanas, exacerbándose con el consumo de cafeína, alcohol o tabaco, así como

con el estrés emocional. Sin embargo, pueden también originarse como consecuencia de miocarditis, isquemia coronaria, alteraciones hidroelectrolíticas e insuficiencia cardiaca, entre otras.

1.2.3.1.2.2.- Taquicardia supraventricular

Se define como taquicardia supraventricular (TSV) a la agrupación de 3 o más extrasístoles supraventriculares consecutivos. Puede tener su origen a nivel auricular o intranodal.

La más frecuente es la *TSV paroxística* debida a reentrada del nodo auriculoventricular. Durante la arritmia ocurre la conducción del impulso de forma anterógrada por una vía, generalmente lenta, y la conducción retrógrada por la otra, generalmente rápida, lo que origina la activación casi simultánea de aurículas y ventrículos.

En ausencia de cardiopatía o isquemia, la TSV paroxística es un ritmo benigno que puede ser controlado con reposo y maniobras vagales, aunque en ocasiones se debe recurrir a la administración de fármacos antiarrítmicos.

Otros tipos menos frecuentes de TSV son la *taquicardia por movimiento circular ortodrómico*, que se observa en el síndrome de preexcitación de Wolff – Parkinson – White (WPW), y la *taquicardia auricular multifocal*, frecuente en pacientes con enfermedad pulmonar crónica.

1.2.3.1.2.3.- Flutter auricular

Es la contracción auricular regular y rápida de las aurículas a una frecuencia que oscila entre 250 – 360 lpm. Se caracteriza por la aparición en el ECG de las denominadas ondas “F”, que tienen configuración de dientes de sierra en las derivaciones II, III y aVF. Suele estar asociada a una cardiopatía, siendo poco habitual que esta arritmia aparezca en individuos sanos, siendo frecuente en pacientes con dilatación de la aurícula izquierda ⁹².

La clínica dependerá de la frecuencia ventricular, y dado que la conducción suele ser 2:1 esta oscilará entre 130 – 180 lpm, generalmente rítmica aunque puede haber conducciones variables.

El flutter auricular es una arritmia habitualmente inestable que revierte a ritmo sinusal o pasa a fibrilación auricular.

1.2.3.1.2.4.- Fibrilación auricular

Consiste en una contracción desordenada e ineficaz desde el punto de vista hemodinámico, con frecuencias que oscilan entre 400 – 700 por minuto. Puede ser paroxística, persistente o crónica, y constituye la arritmia más frecuente después de las extrasístoles.

La forma *paroxística* se define por una duración menor de 7 días, puede aparecer en pacientes sin patología cardíaca, y constituye una de las arritmias clínicas más típicas de los pacientes con ERCA en hemodiálisis. La fibrilación auricular *persistente* es aquella que dura más de una semana y se puede transformar en *permanente o crónica*, que se desarrolla en pacientes con patología cardíaca ⁹³. Esta arritmia tiene característicamente un curso caótico. Comienza con ráfagas de descargas eléctricas anormales, procedentes de las inmediaciones de las venas pulmonares, que se traducen en latidos ectópicos. La existencia de un sustrato anatómico y eléctrico favorable determina la evolución a episodios paroxísticos y finaliza habitualmente como trastorno permanente (**Figura 7**) ⁹⁴. Este curso irregular dificulta su diagnóstico, siendo precisa en ocasiones la utilización de registros gráficos prolongados para poner la arritmia en evidencia ⁹⁵.

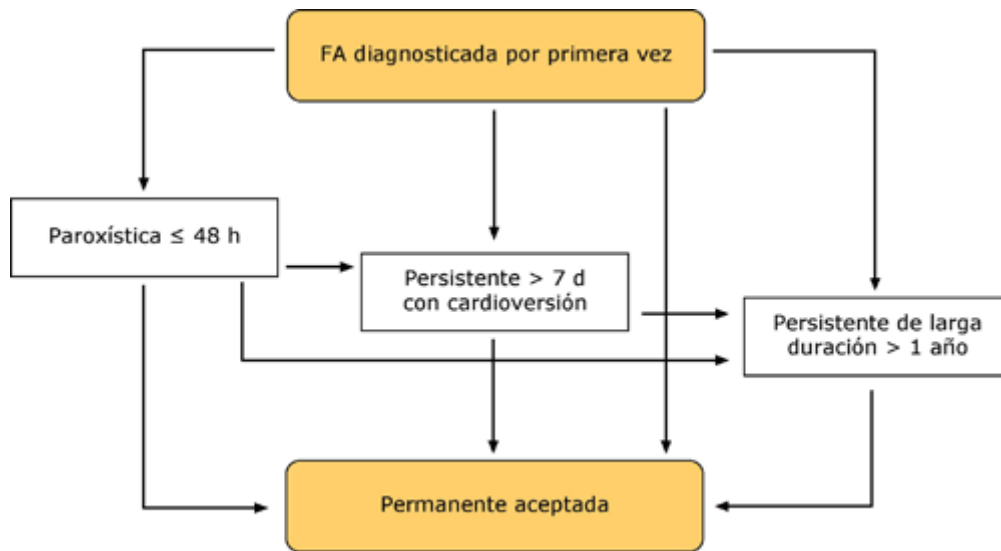


Figura 7: Evolución de los diferentes tipos de fibrilación auricular

La frecuencia ventricular es menor que la auricular, pero a diferencia del flutter existe una notable irregularidad en los ciclos ventriculares. Esto determina que esta arritmia tenga expresión clínica en la mayor parte de los pacientes que la sufren de una forma prolongada.

1.2.3.1.3.- Arritmias de origen ventricular

1.2.3.1.3.1.- *Extrasístoles ventriculares*

Consiste en un impulso prematuro nacido de un foco ectópico ventricular. Estos pueden aparecer tanto en ausencia de cardiopatía como en su presencia. En los primeros, su única importancia es que suelen ocasionar palpitaciones que incomodan al sujeto que los presenta, siendo escaso el riesgo de generar arritmias malignas. No está tan claro su significado pronóstico en los pacientes con cardiopatía aguda, especialmente en el infarto de miocardio, donde clásicamente se han considerado un aviso de arritmias más graves ⁹⁶. Donde sí está más claro su papel es en pacientes con

cardiopatía crónica, donde las tasas de muerte súbita se incrementan entre quienes padecen una elevada densidad de extrasístoles ventriculares ⁹⁷.

1.2.3.1.3.2.- Taquicardia ventricular

Se define como taquicardia ventricular (TV) la sucesión de 3 o más extrasístoles ventriculares consecutivas. Podemos clasificarlas teniendo en cuenta su morfología (monomórficas o polimórficas) y su duración (sostenida, si dura más de 30 segundos o no sostenida, si su duración es inferior). Se observa habitualmente en pacientes con cardiopatía. También pueden desarrollarse en el síndrome del QT largo, en ciertas intoxicaciones medicamentosas (digital, quinidina), trastornos metabólicos, habiéndose descrito asimismo formas idiopáticas.

La TV constituye una grave alteración del ritmo cardiaco, frecuentemente mal tolerada y con elevado riesgo de degenerar en fibrilación ventricular. Deben ser diagnosticadas y tratadas con celeridad con antiarrítmicos o cardioversión eléctrica si el paciente está con sintomatología que así lo requiere (ángor, disnea, hipotensión o síncope).

1.2.3.1.3.3.- Torsades de pointes

Es una TV caracterizada desde el punto de vista electrocardiográfico porque el QRS alternativamente cambia su eje, oscilando sobre la línea de base. Puede aparecer en los síndromes de QT largo adquiridos (quinidina, hipopotasemia, intoxicación por tricíclicos...) o congénitos. Habitualmente el tratamiento consiste en la corrección de la causa.

1.2.3.1.3.4.- Fibrilación ventricular

Es la expresión de una despolarización ventricular caótica y descoordinada. Se pierde la contracción ventricular lo que origina una parada cardiaca que si no se trata inmediatamente determinará la muerte del paciente.

1.2.3.2.- ALTERACIONES EN LA CONDUCCIÓN DEL IMPULSO

Podemos diferenciar dos grandes grupos de trastornos en la conducción del impulso: bloqueos y síndromes de preexcitación ⁹⁸.

1.2.3.2.1.- Bloqueos

Se denomina bloqueo al retardo o la detención de la conducción del impulso eléctrico.

Clásicamente se distinguen 3 grados en los bloqueos cardiacos:

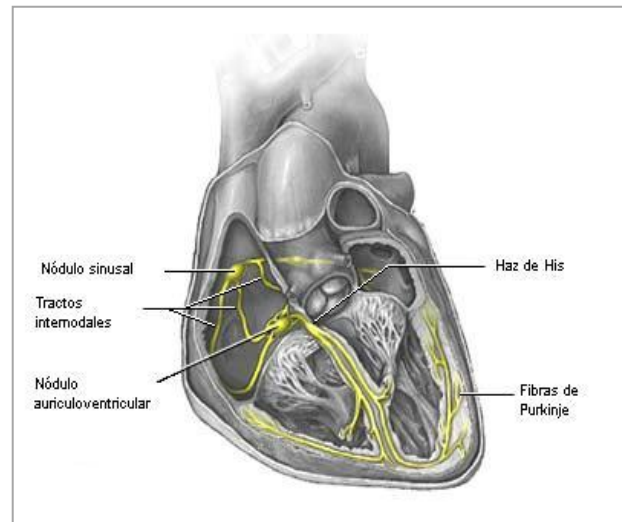


Figura 8: Sistema de conducción

- Primer grado: prolongación anormal del tiempo de conducción a través del área de bloqueo, pero con transmisión de todos los impulsos.
- Segundo grado: al menos un impulso no es transmitido. Se diferencian dos tipos:
 - *Tipo I*: retraso progresivo de la conducción hasta que uno o más impulsos no son transmitidos.
 - *Tipo II*: el impulso no transmitido no va precedido de un retraso progresivo en la conducción.
- Tercer grado: ningún estímulo es conducido.

Podemos clasificar estos trastornos de la conducción del impulso atendiendo a su localización. De esta manera debemos considerar los bloqueos sinoauriculares, los auriculoventriculares y los producidos a nivel del haz de His o infrahisianos ⁸⁸.

1.2.3.2.1.1. - Bloqueo sinoauricular

Consiste en la inadecuada transmisión del impulso generado en el nodo sinusal al músculo auricular. Suelen ser asintomáticos, aunque en ocasiones puede originarse crisis de Stokes – Adams si los marcapasos inferiores no responden adecuadamente.

El *bloqueo sinoauricular de 1º grado* no es identificable en el ECG. El *bloqueo de 2º grado tipo I* se caracteriza por ausencia de una onda P después de un acortamiento progresivo de los intervalos PP previos, mientras que en el *tipo II* la ausencia de una onda P no se precede de cambios en los intervalos. En el *bloqueo de tercer grado* existe una ausencia de todas las ondas P sinusales.

1.2.3.2.1.2. - Bloqueo auriculoventricular

El bloqueo auriculoventricular (BAV) es el bloqueo más frecuente en la población (98). Podemos diferenciar los siguientes tipos:

- BAV de primer grado: existe un retraso en el tiempo de conducción entre aurícula y ventrículo, pero todos los impulsos son conducidos. Se diagnostica por una prolongación del PR por encima de 120 milisegundos.
- BAV de segundo grado: uno o más impulsos no se transmiten desde la aurícula hasta el ventrículo. Existe una prolongación progresiva del PR hasta que se produce la ausencia de un complejo QRS. Este fenómeno se denomina “cadencia de Wenckebach”. Es el llamado tipo I de Mobitz. Por su parte el bloqueo de segundo grado tipo II se corresponde con un trastorno de conducción infranodal por lo que será analizado en el apartado 1.2.3.2.1.3.
- BAV de tercer grado: existe una completa disociación auriculoventricular, lo que hace necesario un ritmo de escape inferior para mantener la actividad ventricular, habitualmente con un QRS estrecho y una frecuencia superior a 30 lpm.

1.2.3.2.1.3. - Bloqueo infranodal

En este caso el trastorno de la conducción reside en el haz o ramas de His o en el sistema de Purkinje. Podemos diferenciar los tres tipos clásicos:

- Bloqueo de primer grado: no es identificable en el ECG convencional, por lo que carece de importancia clínica.
- Bloqueo de segundo grado: se evidencia la ausencia de un complejo QRS sin cambios en los PR que preceden al complejo bloqueado. Es el denominado tipo II de Mobitz.
- Bloqueo de tercer grado: completa disociación auriculoventricular, con un ritmo de escape inferior habitualmente con QRS ancho y frecuencia menor de 30 lpm.

1.2.3.2.2.- Síndromes de preexcitación

La preexcitación existe cuando una parte o la totalidad del miocardio ventricular es activado por un estímulo originado en las aurículas más precozmente de lo que cabría esperar si el estímulo se hubiera transmitido por las vías normales de conducción. Ello implica, por tanto, la existencia de vías anatómicas de conducción distintas de las habituales ⁹⁹.

Podemos diferenciar dos grandes síndromes de preexcitación:

1.2.3.2.2.1.- Síndrome de Wolff - Parkinson - White

Es el más conocido y frecuente. Se origina ante la existencia de una vía accesoria de conducción, denominada fascículo de Kent, que comunica aurícula y ventrículo ¹⁰⁰. Se caracteriza por un PR corto, onda delta que deforma el complejo QRS que está ensanchado y trastornos en la repolarización ventricular. Su importancia radica en el elevado riesgo de desarrollar arritmias, principalmente TSV paroxísticas ¹⁰¹.

1.2.3.2.2.- *Síndrome de Lown – Ganong – Levine*

Se origina ante la existencia de un cortocircuito auriculonodal determinado por el denominado tracto de James ¹⁰². Menos frecuente que el WPW se diferencia electrocardiográficamente de este por la existencia de un QRS normal sin onda delta.

1.2.4.- FACTORES ARRITMOGÉNICOS EN LA ERCA

Múltiples factores ligados a la génesis de las alteraciones del ritmo cardiaco están presentes en los pacientes urémicos. Algunas arritmias, como la fibrilación auricular, tienen una prevalencia entre 10 – 20 veces superior a la de la población general ⁶⁸. Podemos diferenciar tres grandes grupos de trastornos desde el punto de vista patogénico que permiten explicar este hecho: la patología estructural o funcional cardiaca, las alteraciones hidroelectrolíticas y el disbalance autonómico.

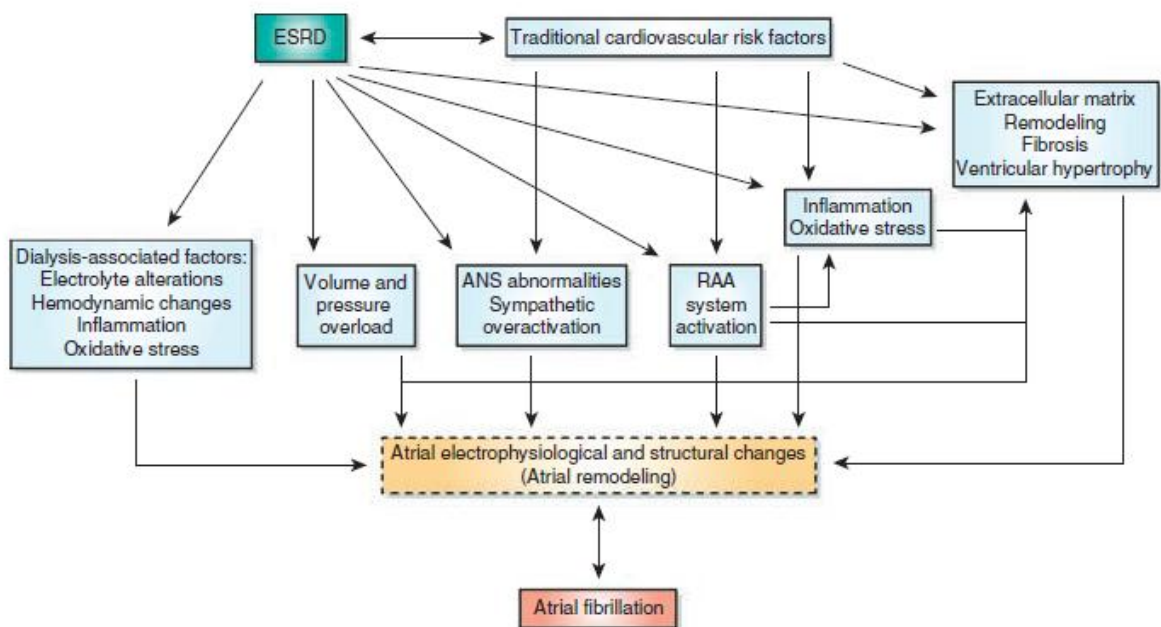


Figura 9: Esquema fisiopatológico de la fibrilación auricular en la ERCA

En muchas ocasiones serán diversos los mecanismos implicados para una misma entidad. Sirva de ejemplo la anemia, relacionada con trastornos en el ritmo cardiaco, que puede mediar su poder arritmogénico por las alteraciones estructurales (hipertrofia y dilatación) y funcionales miocárdicas que induce (deterioro en el aporte de oxígeno), así como por el incremento en el tono simpático como consecuencia de la hipoxia tisular. Estamos por tanto ante una compleja patología de origen multifactorial e íntimamente ligada a otros trastornos frecuentes también en la población urémica (**Figura 9**).

A continuación analizaremos los principales factores asociados con la génesis de las arritmias en la población urémica, centrándonos en los pacientes en hemodiálisis.

1.2.4.1.- PATOLOGÍA CARDIACA

Son múltiples los factores de riesgo padecidos por la población con ERCA que pueden determinar diferentes modificaciones morfológicas o funcionales miocárdicas, que a su vez pueden ser origen de trastornos del ritmo cardiaco.

1.2.4.1.1.- Cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica presenta una elevada prevalencia entre los pacientes urémicos, asociándose a un mal pronóstico ^{12, 103}. Esta entidad está ligada de forma directa con el desarrollo de ASV, ventriculares o incluso con la muerte súbita del paciente ¹⁰⁴. Los trastornos de flujo coronario condicionan cambios estructurales que modificarán la normal conducción del estímulo eléctrico cardiaco. La sustitución de tejido miocárdico sano por tejido fibroso determinará graves disturbios en la transmisión de los impulsos eléctricos, origen frecuente de fenómenos de reentrada cuya traducción clínica será la aparición de trastornos del ritmo, de diferente severidad. Los registros Holter - ECG nos han permitido detectar la especial susceptibilidad para el desarrollo de arritmias malignas de los

pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica y que presentan habitualmente cuadros de extrasistolia ventricular de elevada densidad ¹⁰⁵.

1.2.4.1.2.- Miocardiopatía urémica

Desde la descripción inicial de Raab ³⁸ es conocido el papel arritmogénico del suero urémico. En el apartado 1.1.2 se describieron las diferentes manifestaciones de esta patología, todas las cuales se asocian al desarrollo de trastornos del ritmo cardiaco. De todas ellas la *HVI* es la más frecuente y característica. La fibrosis intermiocárdica desproporcionada constituye una de las características morfológicas más típica y constante de esta entidad, modificando la arquitectura miocárdica e interfiriendo en el sistema de conducción eléctrica cardiaca, poniendo en marcha mecanismos de reentrada ⁴³.

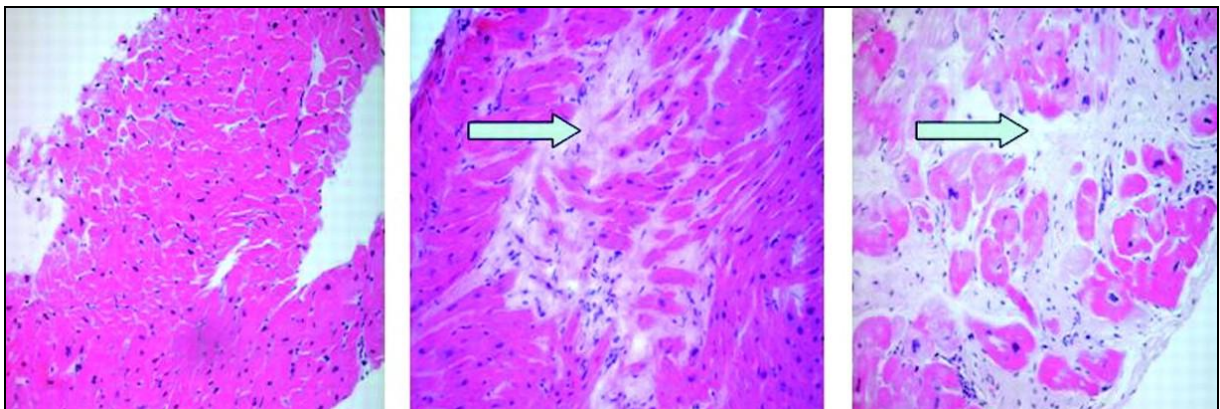


Figura 10: Diferentes grados de fibrosis intermiocárdica.

Miocardio normal (izquierda), fibrosis moderada (centro) y fibrosis severa (derecha). Las flechas señalan los tractos fibrosos.

Asimismo el depósito miocárdico de sales minerales puede determinar alteraciones en el circuito eléctrico cardiaco, con trastornos de la conducción ¹⁰⁶. En esta misma línea se ha probado cómo la PTH juega un papel permisivo en la fibrosis y remodelamiento miocárdico, asociándose con una mayor arritmogenicidad ^{63,107}.

El incremento de la fibrosis miocárdica determina igualmente la disminución de la distensibilidad miocárdica provocando la *disfunción diastólica* ⁴⁰. Esta constituye

un factor determinante de hipotensión intradiálisis, relacionada con la génesis de arritmias, que pueden tener graves consecuencias clínicas al perderse el aporte auricular al llenado de un ventrículo rígido ^{108,109}.

Las otras entidades relacionadas con la miocardiopatía urémica, como la *disfunción sistólica* y la *dilatación ventricular*, también se han asociado con la patogénesis de alteraciones del ritmo cardiaco, principalmente ventriculares ^{42,110}.

Por último, la *dilatación auricular* es otro factor determinante del desarrollo de ASV ¹¹¹. La prevalencia real de esta alteración en la población en hemodiálisis es desconocida, siendo escasamente estudiada en la literatura ⁵⁵. La HVI, la pérdida de la distensibilidad ventricular, las alteraciones valvulares y la sobrecarga de volumen son factores determinantes del incremento en el diámetro auricular.

1.2.4.1.3.- Patología valvular

Es bien conocida la relación entre la patología valvular y las ASV, especialmente la fibrilación auricular ¹¹². En los pacientes en hemodiálisis las valvulopatías son frecuentes ⁵⁴. En un porcentaje destacable de casos estarán relacionadas con alteraciones del metabolismo mineral y el depósito cálcico sobre el aparato valvular.

1.2.4.1.4.- Pericarditis urémica

La pericarditis urémica puede ser origen de ASV y ventriculares, incluso malignas, que se caracterizarán en ocasiones por ser resistentes al tratamiento convencional de las mismas, no siendo resueltas hasta que no se controla el cuadro que dio origen a las mismas ¹⁷.

1.2.4.2.- ALTERACIONES HIDROELECTROLÍTICAS

La ERCA va acompañada de múltiples desajustes hidroelectrolíticos que pueden determinar modificaciones de grado variable en la excitabilidad o en la conducción del impulso eléctrico cardiaco ^{105,113}.

Si bien todos los trastornos electrolíticos pueden tener trascendencia en la génesis de las arritmias, clásicamente han sido las variaciones en la kaliemia las que han recibido un papel más trascendente. Por su parte la hemodiálisis determina rápidos cambios iónicos que también pueden relacionarse con la patogenia de las alteraciones del ritmo.

El incremento en el potasio sérico es una de las consecuencias de la enfermedad renal. La hiperpotasemia constituye una de las principales y más graves complicaciones de los pacientes con ERCA, siendo origen de arritmias malignas y la consiguiente muerte del paciente ¹¹⁴. Algo semejante ocurre con la hipermagnesemia, relacionada con la aparición de diferentes tipos de arritmias, e incluso de asistolia ¹¹⁵. En ambos casos la hemodiálisis no se relaciona con estos trastornos sino que constituye su tratamiento.

La mayor parte de las arritmias intradiálisis se asocian con las rápidas variaciones del potasio sérico durante las sesiones. En los últimos años se ha llamado la atención precisamente sobre el papel arritmogénico de los valores disminuidos del potasio sérico y su relación con la mortalidad cardiovascular. Krijthe y col. ¹¹⁶ evidenciaban un incremento en el riesgo de fibrilación auricular en pacientes con hipokaliemia ($K < 3.5$ mmol/L). En la misma línea Choi y col. ¹¹⁷ demostraron un incremento en la incidencia de arritmias ventriculares en pacientes con hipopotasemia después de un infarto agudo de miocardio, algo semejante a lo publicado previamente por Goyal y col. ¹¹⁸.

Además del potasio y el magnesio, otro de los electrolitos asociado a la génesis de las arritmias ha sido clásicamente el calcio. Este catión está implicado en la excitabilidad neuromuscular, fenómenos de contracción y relajación miocárdicos, estando a su vez sujeto en la uremia a grandes variaciones. Se ha probado que diversas alteraciones de su homeostasis pueden inducir severas alteraciones en la función sistólica y diastólica ventricular ^{119,120}.

La hipocalcemia es frecuente entre los pacientes con ERCA con hiperparatiroidismo ^{2º}. Se ha descrito incluso una miocardiopatía hipocalcémica en situaciones de severo déficit de vitamina D, revirtiendo estas alteraciones con la corrección de la calcemia ¹²¹. Conocida la trascendencia del calcio en la

contractilidad y excitabilidad miocárdica no debe sorprendernos que haya sido implicado en la patogenia de ciertas arritmias en la población con ERCA, donde es frecuente el desbalance de este catión ¹²².

Finalmente, los desórdenes del equilibrio ácido – base también se han relacionado con fenómenos de arritmogenicidad cardiaca ¹²³. Más específicamente en la uremia se ha probado cómo una insuficiente corrección de la acidosis intracelular es un factor generador de trastornos del ritmo cardiaco, hecho este íntimamente relacionado con el balance del potasio intracelular de los pacientes con ERCA ¹²⁴.

1.2.4.3.- ALTERACIONES AUTONÓMICAS

La disfunción en el sistema autonómico constituye una de las manifestaciones de la uremia ¹²⁵. Esta es una entidad frecuente en los pacientes en hemodiálisis que en ocasiones va a tener como única manifestación cuadros de hipotensión arterial intradiálisis ¹²⁶.

La disfunción autonómica no puede considerarse una patología benigna, habiéndose asociado con una mayor morbimortalidad, determinada fundamentalmente por la relación con cuadros de muerte súbita mediados por arritmias ventriculares malignas ^{127, 128}. Asimismo se ha relacionado con el desarrollo de ASV, como la fibrilación auricular ¹²⁹. La hiperactividad simpática puede desencadenar postpotenciales, origen de alteraciones clínicas del ritmo cardiaco ¹³⁰.

En los últimos años se han desarrollado estudios electrocardiográficos que evidencian alteraciones autonómicas relacionadas con recurrentes paroxismos de fibrilación auricular intradiálisis ¹³¹.

También se han descrito nexos entre los trastornos de la motilidad regional miocárdica y la patología autonómica, determinados por el predominio simpático, factor de riesgo asociado al desarrollo de cardiopatía isquémica silente ¹³².

1.2.5.- PAPEL ARRITMOGÉNICO DE LA HEMODIÁLISIS

En la actualidad permanece en discusión si la hemodiálisis por sí misma constituye un factor arritmogénico. Son múltiples los estudios que relacionan de una forma directa e inequívoca la hemodiálisis y las alteraciones del ritmo cardiaco ^{47, 63, 69, 105, 110}. Como característica común en estos estudios encontramos una elevada frecuencia de arritmias durante la hemodiálisis, que habitualmente se incrementa conforme se desarrolla la sesión y que cesan al finalizar la misma ¹³³.

Otro hecho que apoya el papel arritmogénico de la hemodiálisis “per se” es la notoria diferencia entre la incidencia de las alteraciones del ritmo cardiaco en pacientes urémicos en función del tipo de tratamiento de depuración extrarrenal empleado. Así la incidencia de estos trastornos en pacientes tratados con diálisis peritoneal es inferior a la los pacientes en hemodiálisis (**Figura 11**) ¹³³.

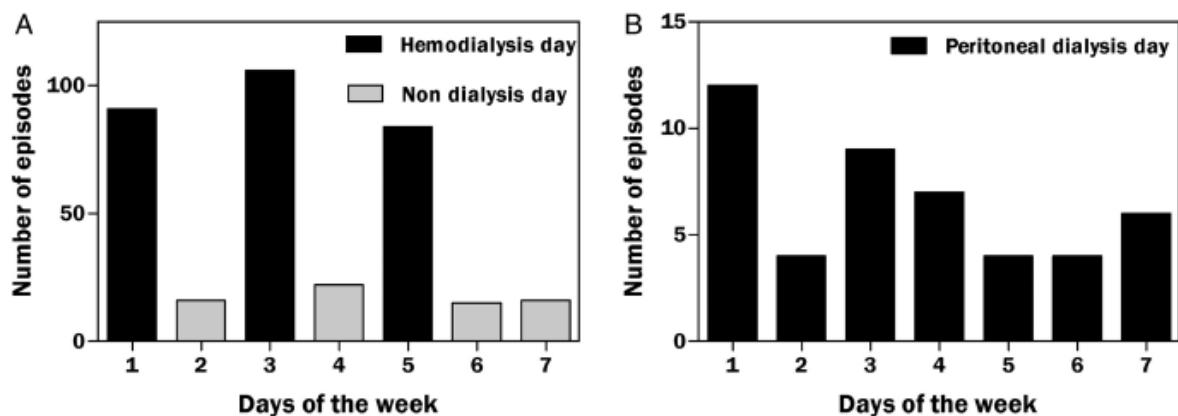


Figura 11: Episodios de fibrilación auricular en pacientes en hemodiálisis (A) y diálisis peritoneal (B) ¹³³.

Por otro lado, existen sin embargo otros estudios que no encuentran relación entre las arritmias y la hemodiálisis ⁷⁴. Quizá uno de los argumentos más consistentes en este sentido es la escasa incidencia de estas durante la hemodiálisis en una población con pocos factores de riesgo, como es la pediátrica ⁷⁵.

Con la finalidad de aclarar la existencia o no de esta relación diferenciaremos los aspectos potencialmente arritmogénicos de la técnica y repasaremos las peculiares características de la población que se somete a este tratamiento.

1.2.5.1.- FACTORES ARRITMOGÉNICOS DE LA HEMODIÁLISIS

En los últimos años hemos asistido a una auténtica revolución en el campo de la diálisis. Son muchos los avances tecnológicos y médicos que han venido a hacer más confortable, segura, eficiente y biocompatible la hemodiálisis de nuestros días. Este desarrollo técnico y científico nos permite desarrollar un tratamiento individualizado, adaptándolo a las características de cada paciente. A pesar de ello siguen existiendo complicaciones agudas, como las arritmias, que asocian una no despreciable morbimortalidad.

El desarrollo de los registros electrocardiográficos continuos permite determinar la incidencia real de arritmias relacionadas con las sesiones de hemodiálisis. Sin embargo, son escasos los estudios que han utilizado esta metodología, aunque sí parecen evidenciar una clara relación cronológica ^{127, 134, 135}. En la mayor parte las arritmias se inician durante la sesión y ceden después de la conclusión de la misma (**Figura 12**). Ello ha conducido a considerar la hemodiálisis un desencadenante de estas alteraciones del ritmo cardiaco, especialmente la fibrilación auricular ¹³³.

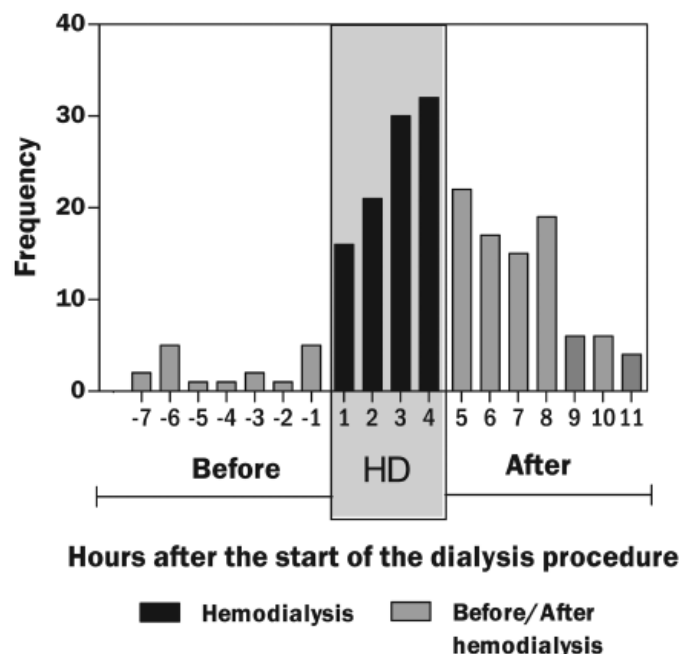


Figura 12: Relación cronológica de la fibrilación auricular con las sesiones de hemodiálisis ¹³³.

Repasemos a continuación los principales factores implicados en las arritmias en hemodiálisis.

1.2.5.1.1.- Variaciones electrolíticas

La hemodiálisis conlleva una serie de modificaciones hidroelectrolíticas que debe restaurar las alteraciones que a este nivel induce la uremia. Estos trastornos, desarrollados en el periodo interdiálisis, deben ser corregidos durante las 3 – 4 horas que dura cada sesión. Los rápidos reajustes iónicos pueden convertirse en potenciales determinantes del desarrollo de arritmias. Analizaremos los principales iones implicados en la génesis de estos trastornos durante las sesiones de diálisis.

1.2.5.1.1.1.- *Potasio*

El descenso del potasio intra y extracelular es considerado uno de los principales factores relacionados con la génesis de las arritmias durante las sesiones de diálisis ¹³⁶. La eliminación del potasio sérico durante la hemodiálisis coincide con el desarrollo de trastornos del ritmo cardiaco, que ceden habitualmente al finalizar la sesión por el efecto del “rebote de potasio postdiálisis” ¹³⁷. La demostración de una franca disminución del potasio intracelular entre los pacientes que sufrían esta patología es una prueba a favor del papel patogénico de este catión, al modificar el potencial transmembrana ¹³⁸. También se ha demostrado cómo su rápida disminución en las primeras horas de la diálisis determina la hiperpolarización de la membrana celular, haciéndola especialmente susceptible a la instauración de las arritmias ¹³⁹.

El conocimiento de estos cambios electrofisiológicos llevó al grupo de Redaelli al desarrollo de un modelo de diálisis basado en la utilización de concentraciones de potasio variables en el líquido de diálisis ¹³⁹. De acuerdo a este modelo la cantidad de potasio presente en el baño se iba ajustando a la concentración sérica de este ion con la finalidad de evitar descensos séricos bruscos por la existencia de un

elevado gradiente entre el líquido de diálisis y la sangre. Esto se tradujo clínicamente en una reducción de la incidencia de los trastornos del ritmo cardiaco.

Recientemente se ha probado el papel de la hipokaliemia en el desarrollo de arritmias ventriculares y supraventriculares en población sin patología renal, asociándose a una mayor morbimortalidad ^{116, 117}. Parece por ello que la brusca disminución de los valores de potasio sérico que tiene lugar durante la sesión de diálisis pueda relacionarse con la génesis de estas arritmias.

1.2.5.1.1.2.- Calcio

Como ya se comentó en el apartado 1.2.4.2., este ion está implicado en la contractilidad y excitabilidad miocárdica, relacionándose diversas alteraciones de su homeostasis con severas alteraciones en la función sistólica y diastólica ventricular, así como en la génesis de arritmias ^{119, 120}. Es conocida desde hace años la relación de concentraciones de calcio en el líquido de diálisis inferiores a 1,3 mmol/L con cuadros de hipotensión arterial intradiálisis y el desarrollo de arritmias durante las sesiones ¹⁴⁰. Más recientemente Pun y col. ¹⁴¹ relacionaron baños con semejantes concentraciones de calcio con un significativo incremento en el riesgo de muerte súbita en pacientes en hemodiálisis, encontrando relación igualmente con el elevado gradiente de calcio a lo largo de la diálisis, algo semejante a lo descrito anteriormente con el potasio.

1.2.5.1.1.3.- Magnesio

En los últimos años se ha resaltado el papel del magnesio en la patología cardiovascular ¹⁴². Sin embargo, poco se ha estudiado sobre su influencia en la génesis de las arritmias en los pacientes en hemodiálisis. Aunque es conocida su relación con las alteraciones del ritmo cardiaco, hasta el momento un único estudio ha analizado la trascendencia de sus cambios durante las sesiones de diálisis con estos trastornos ¹⁴³. Estos autores no encontraron diferencias en la dispersión QTc,

como indicador de arritmias, en función de diferentes concentraciones de magnesio en el baño. Debe señalarse que en su estudio no se incluyeron pacientes con cardiopatía conocida, y por tanto es difícilmente extrapolable a la población tipo de las unidades de hemodiálisis.

Otros trabajos han analizado el papel de las variaciones de magnesio en la estabilidad hemodinámica durante las sesiones de diálisis. Elsharkawy y col.¹⁴⁴ describieron una mayor frecuencia de episodios de hipotensión arterial en pacientes con menores valores de magnesio, aunque la mayor parte de ellos se dializaba con acetato como buffer. Por su parte Pakfetrat y col.¹⁴⁵ sí encontraron una relación entre el descenso de la tensión arterial y la mayor reducción de magnesio sérico en diálisis con bicarbonato. En ninguno de estos estudios se analizó la incidencia de arritmias, siendo difícil establecer un claro papel patogénico entre las variaciones de este catión y la génesis de estos trastornos en los pacientes en hemodiálisis.

1.2.5.1.2.- Variaciones del equilibrio ácido - base

En la actualidad es el bicarbonato el buffer más utilizado en las unidades de diálisis. Sin embargo, hasta hace unos años era el acetato el tampón más empleado. Este se asocia a una elevada frecuencia de complicaciones cardiovasculares, entre las cuales se encuentran las arritmias cardíacas⁶³. El acetato determina una severa vasodilatación, que ocasionará el descenso de la tensión arterial, y efectos inotrópicos negativos, con el consiguiente descenso del gasto cardíaco. El efecto arritmogénico de este tampón no es del todo conocido pero debe estar relacionado con los deletéreos efectos cardiovasculares que determina. Otra causa implicada en la arritmogenicidad del acetato es la insuficiente corrección de la acidosis intracelular¹³⁸.

Por su parte el bicarbonato no se ha relacionado de forma directa con el desarrollo de trastornos del ritmo cardíaco en los pacientes en hemodiálisis. Recientemente Di Iorio y col.¹⁴⁶ describían una mayor variabilidad del intervalo QTc, como predictor de arritmias, entre pacientes dializados con mayores concentraciones de bicarbonato en el baño de diálisis (34 mmol/L vs. 30 mmol/L). Debe señalarse que estos mismos

pacientes se dializaban con baños con menores concentraciones de potasio y calcio, dos factores relacionados, como vimos anteriormente, con alteraciones del ritmo cardiaco. Es por ello difícil concluir sobre el papel del bicarbonato en la génesis de estos trastornos, siendo complejo y prácticamente ficticio desligar los cambios en el equilibrio ácido – base de las modificaciones en los electrolitos ¹⁴⁷.

Por último, mencionar que en pacientes con patología pulmonar la “excesiva” corrección de la acidosis durante la sesión de diálisis puede determinar cuadros de hipoxemia ligados a fenómenos de isquemia tisular y alteraciones del ritmo cardiaco.

1.2.5.1.3.- Modificaciones del volumen plasmático

Otro de los factores susceptible de desencadenar fenómenos arritmogénicos son las variaciones en el volumen plasmático durante la hemodiálisis ¹³³. Los pacientes diagnosticados de ERCA en hemodiálisis presentan una retención hidrosalina en el periodo interdialisis que debe ser eliminada durante el tratamiento de diálisis. La “sobrecarga hidrosalina crónica” en la que viven estos pacientes es un factor determinante de la dilatación de las cámaras cardiacas. Recordemos precisamente que tanto la dilatación auricular como ventricular son factores de riesgo asociados al desarrollo de alteraciones del ritmo cardiaco, especialmente de origen supraventricular ¹¹¹.

Las variaciones de volumen plasmático circulante durante la hemodiálisis, determinadas por la ultrafiltración, constituyen un factor fundamental en la hemodinámica intradiálisis. El ajuste del “peso seco”, uno de los objetivos de la hemodiálisis, se acompaña de modificaciones de la tensión arterial que serán muy dependientes de la estructura y funcionalidad miocárdicas. Los pacientes con trastornos en la contractilidad y/o en la distensibilidad ventriculares tendrán serios problemas en adaptarse con rapidez a las mencionadas variaciones de volumen circulante. La reducción de la precarga en pacientes con cardiopatía estructural o funcional puede desencadenar súbitos descensos de la presión arterial intradiálisis. Este hecho se ha relacionado con la aparición de arritmias ventriculares y

supraventriculares, especialmente fibrilación auricular ¹⁴⁸. La pérdida del ritmo sinusal determinará a su vez la ausencia de la contribución activa auricular al llenado del ventrículo, lo que provocará la disminución del volumen de eyección y la caída del gasto cardiaco. Todo ello perpetúa un círculo vicioso en el que la hipotensión arterial conduce a la arritmia y esta agrava la hipotensión.

Por último, debemos mencionar que recientemente se ha llamado la atención sobre el papel que las variaciones de volumen de las cámaras cardiacas durante la diálisis pueden ejercer sobre el remodelamiento atrial y sus características electromecánicas, relacionándose este hecho con una mayor susceptibilidad arritmogénica ¹⁴⁹.

Aunque todos los datos anteriores parecen atribuir un indiscutible papel de la hemodiálisis en la génesis de las alteraciones del ritmo cardiaco debemos tener presente que no es posible desligar la propia técnica de la población sometida a ella.

1.2.5.2.- POBLACIÓN EN HEMODIÁLISIS

En los últimos años hemos asistido a un cambio sustancial en el perfil de la población que es tratada en las unidades de hemodiálisis. La edad media de los pacientes se ha incrementado de la mano de una mayor esperanza de vida de los enfermos ya en diálisis y por otro lado de la inclusión en programa de pacientes más añosos, debido a criterios menos restrictivos ^{2, 7, 8}. Este hecho tiene una especial relevancia a nivel de la patología cardiaca, y más específicamente de las alteraciones del ritmo cardiaco. La edad ha sido implicada en múltiples estudios como factor de riesgo en el desarrollo de arritmias en la población general y en pacientes en hemodiálisis ^{64, 66, 68 - 70, 82, 105, 110}. Se calcula que la prevalencia de fibrilación auricular se duplica cada década de la vida (**Figura 13**) ¹⁵⁰.

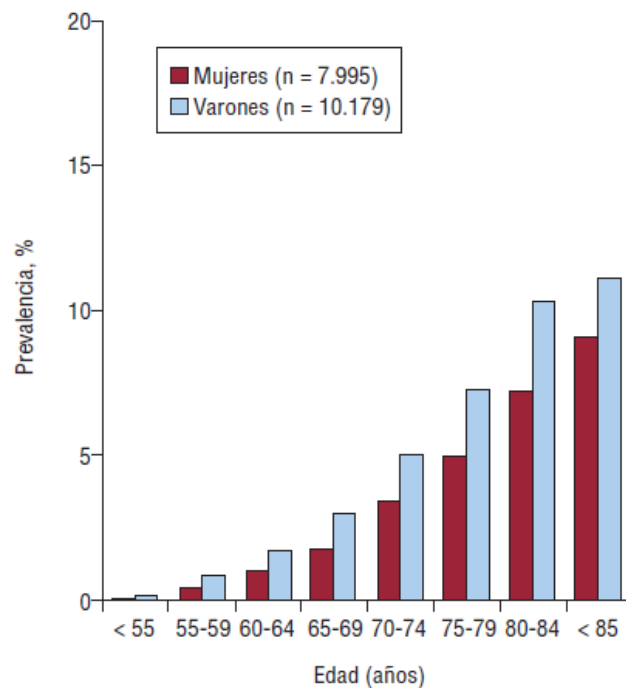


Figura 13: Prevalencia de fibrilación auricular ajustada por edad y sexo ¹⁵⁰.

Los cambios estructurales y funcionales miocárdicos asociados al envejecimiento probablemente justifican esta relación. El corazón, al igual que sucede con el resto de los órganos de la economía, ve modificada su arquitectura con el paso de los años. Uno de los cambios más característicos es la pérdida progresiva de la distensibilidad miocárdica. Los corazones de pacientes añosos son más rígidos, lo que puede determinar el desarrollo de trastornos en la función diastólica, ya de por sí alterada por la propia uremia y origen frecuente de trastornos del ritmo cardiaco ¹⁰⁹.

La población de mayor edad tiene asimismo una incrementada frecuencia de trastornos autonómicos. La disautonomía es una entidad en ocasiones poco estudiada en las personas de edad avanzada. Este es, como se comentó en el apartado 1.2.4.3, otro factor más asociado al desarrollo de arritmias cardiacas en los pacientes en hemodiálisis, y sería otra justificación para el incremento del riesgo arritmogénico en la población de edad avanzada ¹²⁹.

Otra notoria característica de los pacientes que en la actualidad se integran en las unidades de diálisis es su elevada comorbilidad cardiovascular, que comienza en

etapas tempranas de la enfermedad renal. Buen ejemplo de ello son los pacientes con diabetes mellitus, entidad esta cada día más prevalente en las unidades de diálisis. Así se ha evidenciado en diversos estudios, como el DOPPS, donde se recogen datos de más de 8000 pacientes en hemodiálisis, demostrándose una destacable prevalencia de isquemia coronaria, insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular y vasculopatía periférica ¹⁵¹. La evaluación global de esta comorbilidad mediante índices diseñados para ello, como el de Charlson, demuestran valores elevados en la población de hemodiálisis, probando el perfil de pacientes que integra en nuestros días estas unidades ^{152, 153}.

1.2.6.- CLÍNICA DE LAS ALTERACIONES DEL RITMO CARDIACO

Las arritmias pueden cursar de muy diferentes maneras que varían entre cuadros asintomáticos, únicamente objetivables mediante la realización de registros Holter – ECG durante las sesiones, hasta episodios de evidente repercusión clínica que incluso pueden comprometer la vida del paciente. Repasaremos a continuación las principales manifestaciones derivadas de esta patología.

1.2.6.1.- PALPITACIONES

Las palpitaciones se definen como *la percepción o sensación consciente y desagradable del latido cardiaco, que puede estar reflejando alteración de la frecuencia cardiaca, del ritmo, del volumen sistólico o de la contractilidad*. El paciente las expresará de muy diversas maneras, tales como agitación, golpeteo..., que deberán alertarnos ante la posibilidad de un trastorno del ritmo.

La mayor parte de las palpitaciones se deben a extrasístoles y ASV. La realización de un registro electrocardiográfico permitirá un rápido diagnóstico del cuadro clínico, siendo preciso realizar registros continuos cuando estas tengan un carácter intermitente.

La mayor importancia de las palpitaciones estriba en que se pueden convertir en el único síntoma referido por el paciente, careciendo de gravedad por sí mismas.

1.2.6.2.- ÁNGOR

Uno de los síntomas que puede acompañar a determinadas arritmias, y especialmente a los paroxismos de fibrilación auricular, es el dolor torácico de características anginosas. Este cuadro se debe al desbalance entre el aporte de oxígeno que recibe el miocardio y lo que este tejido demanda en una situación de stress ⁴³. El control de la frecuencia cardiaca pueda ser suficiente para hacer remitir la sintomatología isquémica sin precisar medicación específica para esta patología.

Frente al ángor hemodinámico se encuentra aquel evento en el que la isquemia coronaria es el desencadenante de la arritmia y precede a la misma. En este caso realmente el ángor no sería una manifestación clínica de la arritmia sino su causa, lo que habitualmente es indicativo de la existencia de patología coronaria establecida ¹².

1.2.6.3.- HIPOTENSIÓN ARTERIAL

Las alteraciones del ritmo cardiaco pueden desencadenar caídas bruscas en la tensión arterial mediadas por la disminución en el gasto cardiaco, determinado por el descenso del volumen de eyección sistólico. La fibrilación auricular es un buen ejemplo de este hecho, al ocasionar la pérdida de la contribución auricular activa al llenado ventricular, sobre todo en pacientes con disfunción diastólica. Este fenómeno es de mayor gravedad en los pacientes de edad avanzada, en quienes la contracción auricular activa se calcula que es responsable de hasta el 70 % del llenado ventricular en la diástole. La pérdida del ritmo sinusal tiene unas consecuencias extremadamente perjudiciales desde el punto de vista hemodinámico, lo que explica que la presencia de hipotensión arterial secundaria a crisis de fibrilación auricular paroxística intradiálisis sea muy frecuente en la población de estas características ¹⁵⁴.

En ocasiones la poca expresividad clínica de las arritmias intradiálisis hace que la única sintomatología evidenciada durante estos episodios sean disminuciones bruscas de la tensión arterial.

1.2.6.4.- INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardiaca es otra de las posibles manifestaciones de los trastornos del ritmo cardiaco, tanto de origen ventricular como supraventricular. La incapacidad para un adecuado vaciado ventricular puede originar estasis de sangre en el territorio pulmonar. Los pacientes con disfunción diastólica presentan también un elevado riesgo de padecer esta complicación. La disminución en la distensibilidad ventricular determina una mala adaptación a elevados volúmenes de sangre, lo que puede originar el fallo ventricular izquierdo, que se manifestará principalmente con disnea y ortopnea. Las frecuentes alteraciones morfológicas y funcionales en los pacientes con ERCA les hacen especialmente susceptibles de presentar esta grave manifestación clínica ⁴¹.

1.2.6.5.- SÍNCOPE

Se define como síncope la pérdida de conciencia transitoria. Las alteraciones del ritmo cardiaco, tanto taquicardias como bradicardias, pueden dar lugar a un descenso del gasto cardiaco comprometiendo de esta manera el flujo sanguíneo cerebral y determinando la pérdida de conocimiento. Las arritmias que más frecuentemente cursan con síncope son los BAV de tercer grado o completos ⁹⁸.

1.2.6.6.- FENÓMENOS TROMBOEMBÓLICOS

Una de las complicaciones de ciertos trastornos del ritmo es su potencial tromboembólico, algo ampliamente demostrado en la fibrilación auricular, tanto en la población general como en pacientes en hemodiálisis ^{68, 155}. El estasis de sangre en la aurícula izquierda conduciría a la formación de trombos, que pueden ser impulsados a la circulación originando embolias sistémicas. Los pacientes con afectación valvular mitral reumática son los que mayor riesgo tienen. Sin embargo, estos no son los únicos que presentan riesgo de desarrollar fenómenos

tromboembólicos, sino también los englobados en lo que se ha denominado “fibrilación auricular no valvular”.

La aparición de clínica neurológica debe ser cuidadosamente valorada obligándonos a descartar un accidente cerebrovascular isquémico.

1.2.6.7.- INTOLERANCIA HEMODINÁMICA A LA HEMODIÁLISIS

Una de las consecuencias de las manifestaciones hemodinámicas de las arritmias es la denominada “intolerancia dialítica”. El descenso de la tensión arterial, el ángor y las palpitaciones, como sensación subjetiva angustiosa y desagradable, determinan la finalización precoz de la sesión, lo que se traduce en una reducción de la eficacia depurativa, factor ligado a la morbimortalidad de esta población ¹⁵⁶.

1.2.7.- TRATAMIENTO DE LAS ARRITMIAS EN HEMODIÁLISIS

La mayor parte de las arritmias intradiálisis ceden espontáneamente poco tiempo después de finalizar la sesión, hecho relacionado con el incremento del potasio sérico por el rebote postdiálisis. La infusión intravenosa de este catión permite en algunos casos acelerar la resolución de la arritmia, pero condiciona un aporte adicional del mismo durante el periodo interdiálisis, desaconsejándose su uso.

La oxigenoterapia y el reposo constituyen dos sencillas medidas que mejoran el aporte de oxígeno miocárdico, facilitando la recuperación clínica. El carácter autolimitado de estos cuadros hace que la utilización de antiarrítmicos sea cuestionada ¹⁵⁷. Cuando el cuadro se prolongue, se asocia a inestabilidad hemodinámica o reincida deberemos valorar la terapia farmacológica.

En el tratamiento de las ASV debemos diferenciar 2 grandes apartados. Por un lado, el tratamiento de la propia arritmia, capítulo este perteneciente al campo de la Cardiología, que se aparta del propósito de este trabajo. Por otra parte, valoraremos el tratamiento anticoagulante como prevención de las complicaciones tromboembólicas de las mismas.

A continuación repasaremos brevemente las opciones de tratamiento en esta población referidas a las ASV, en las que se centra nuestro estudio.

1.2.7.1.- TRATAMIENTO ANTIARRÍTMICO

En el tratamiento antiarrítmico podemos diferenciar dos grandes modalidades terapéuticas: el tratamiento farmacológico y las técnicas invasivas ¹⁵⁸.

1.2.7.1.1.- Tratamiento farmacológico

Los fármacos antiarrítmicos son diferenciados atendiendo a la clasificación de Vaughan – Williams, en función de su lugar de actuación (**Tabla 1**).

Tabla 1: Clasificación de los fármacos antiarrítmicos de Vaughan – Williams

Clase	Antiarrítmico
I: Bloqueantes de los canales de sodio	
Ia	Quinidina, procainamida, disopiramida
Ib	Lidocaína, flecainida
Ic	Mexiletina, propafenona
II: Beta-Bloqueantes	Propranolol, atenolol
III: Bloqueantes de los canales de potasio	Amiodarona, azimilida, bretilio, dofetilida, dronedarona, ibutilida sotalol
IV: Bloqueantes de los canales de calcio	Verapamil

Los fármacos de las clases Ia, Ib, Ic y II actúan bloqueando los *canales de sodio*. Los fármacos de la clase III actúan bloqueando los *canales de potasio* y finalmente los de la clase IV bloquean los *canales de calcio*.

Una de las primeras preguntas que se nos plantea a la hora de elegir el fármaco es el objetivo de tratamiento, si este es el control de la frecuencia o la cardioversión al ritmo sinusal ¹⁵⁹. Hasta el momento esta pregunta no ha quedado aclarada en la población con ERCA. Debemos conocer que los pacientes en hemodiálisis presentan no pocas limitaciones en el uso de los antiarrítmicos convencionales por sus particulares condiciones de metabolismo y eliminación de los fármacos.

Históricamente ha sido la digoxina uno de los más utilizados, aunque su acumulación y toxicidad en la insuficiencia renal complica su manejo. En la actualidad no se puede establecer un tratamiento de elección en esta población por su complejidad. Recientemente Reinecke y col.¹⁶⁰ evidenciaba como conforme progresa la enfermedad renal disminuye de forma significativa la utilización de fármacos clase I como flecainida y clase III como sotalol. Por el contrario, la prescripción de otro fármaco de clase III, como es la amiodarona, se incrementa de forma notable. Otros antiarrítmicos como los betabloqueantes y calcio antagonistas tienen limitado su uso por los efectos que presentan sobre la tensión arterial.

1.2.7.1.2.- Técnicas invasivas

Las técnicas invasivas (cirugía y métodos de ablación con catéter mediante radiofrecuencia), así como la implantación de marcapasos endocavitarios o desfibriladores constituyen otro escalón terapéutico, patrimonio del campo de la Cardiología, por lo que sus indicaciones y recomendaciones no serán abordadas en este texto. Únicamente mencionaremos cómo los pacientes en diálisis tienen una elevada incidencia de recurrencia de ASV después de la ablación con catéter¹⁶¹.

1.2.7.2.- TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

La fibrilación auricular constituye una arritmia con elevado potencial tromboembólico, asociándose a un notable riesgo de ictus, por lo que las Guías internacionales establecen la indicación de anticoagulación en estos pacientes¹⁶². En lo referente a la población en hemodiálisis el riesgo es incluso cinco veces superior¹⁶³. Sin embargo, estos tienen igualmente incrementado el riesgo de sangrado con la anticoagulación indicada en estas arritmias¹⁶⁴. Asimismo, la warfarina puede acelerar las calcificaciones vasculares y valvulares a través de la inhibición de la proteína Gla de la matriz y de la proteína específica Gas-6¹⁶⁵. Por ello, no es sencillo establecer la indicación de este tratamiento antitrombótico.

En un intento de facilitar la indicación de la terapia anticoagulante se han diseñado diversos índices, como el CHADS2 ¹⁶⁶ o el HAS-BLED ¹⁶⁷. A pesar de ello, las peculiaridades de ciertas poblaciones, como la de aquellos sometidos a diálisis, no permiten aplicar universalmente estos scores.

Diversos estudios han analizado la relación beneficio/riesgo de la terapia anticoagulante en pacientes en hemodiálisis con conclusiones dispares ^{165, 168}. Olesen y col. ¹⁶⁴ observaron una reducción de la incidencia de ictus en pacientes con ERCA tratados con warfarina, con un incremento significativo de complicaciones hemorrágicas entre los sometidos a hemodiálisis. Más recientemente, Shah y col. ¹⁶⁹ demostraron en sujetos tratados con warfarina un incremento del riesgo de sangrado sin disminución de los ictus isquémicos. Atendiendo a estos datos no se debe anticoagular sistemáticamente a todos los pacientes, debiendo individualizarse en función de la relación beneficio/riesgo ¹⁷⁰.

1.2.8.- PREVENCIÓN DE LAS ARRITMIAS

La prevención de las arritmias cardiacas en los pacientes en hemodiálisis se fundamenta en el conocimiento de los factores de riesgo arritmogénico y en la selección de la población susceptible. Debemos conseguir una hemodiálisis eficaz, confortable y “no arritmogénica”. Resulta fundamental evitar grandes variaciones electrolíticas en las sesiones, disminuyendo el gradiente horario de iones como el potasio, tal y como ya se comentó con anterioridad ¹³⁹. Se deberá individualizar igualmente la concentración en el baño de calcio y magnesio de cara a una menor arritmogenicidad ¹¹⁹. Mantener un adecuado equilibrio ácido base, utilizando bicarbonato, es otro de los aspectos no discutibles.

También resulta fundamental el ajuste del volumen circulante, alargando o incrementando la frecuencia de las sesiones, ayudados si es posible por sensores de volumen que nos permitirán establecer límites de tolerancia.

En lo referente a la técnica de diálisis, hasta el momento ningún estudio ha probado una menor incidencia de arritmias con técnicas convectivas, como tampoco se ha demostrado referente a las diferentes membranas de diálisis ¹⁷¹.

En conclusión, deberá hacerse un estudio individualizado de los factores que pueden contribuir en cada paciente al desarrollo de estas arritmias e intentar corregirlos para evitar nuevos episodios, recurriendo si fuera preciso al tratamiento antiarrítmico.

1.2.9.- PAPEL PRONÓSTICO DE LAS ARRITMIAS EN HEMODIÁLISIS

Es bien conocido el papel pronóstico de las arritmias ventriculares y su relación con la muerte súbita ¹⁷². Menos trascendencia se ha dedicado a las ASV. Una extensión del Estudio Framingham demostró un incremento en el riesgo de muerte en los pacientes con fibrilación auricular frente a los que se encontraban en ritmo sinusal, riesgo que fue mayor entre las mujeres (**Figura 14**) ¹⁷³. De forma similar Miyasaka y col. ¹⁷⁴ demostraron cómo la fibrilación auricular de novo doblaba la mortalidad de la población estudiada. Más recientemente, un estudio llevado a cabo en una población de sujetos sanos demostraba una mortalidad significativamente superior entre aquellos que presentaban episodios de fibrilación auricular ¹⁷⁵.

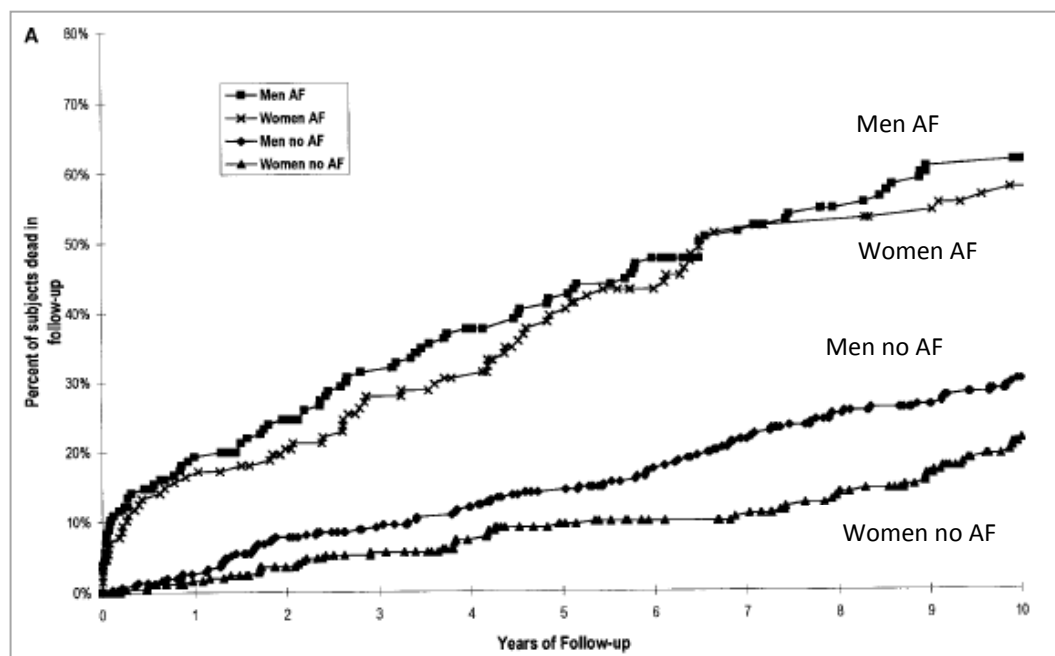


Figura 14: Mortalidad en función de la presencia de fibrilación auricular ¹⁷³.

Son escasos los trabajos que han analizado el papel pronóstico de las arritmias supraventriculares en los pacientes en hemodiálisis. En ellos se ha demostrado, como sucede en la población general, un incremento en la mortalidad respecto a los que se encontraban en ritmo sinusal ^{64, 66-68, 82-84}. La mayor parte analizan la fibrilación auricular permanente, como la serie de Vázquez y col. ⁶⁷, donde en un seguimiento de 4 años se encontró relación entre esta arritmia y la mortalidad (**Figura 15**).

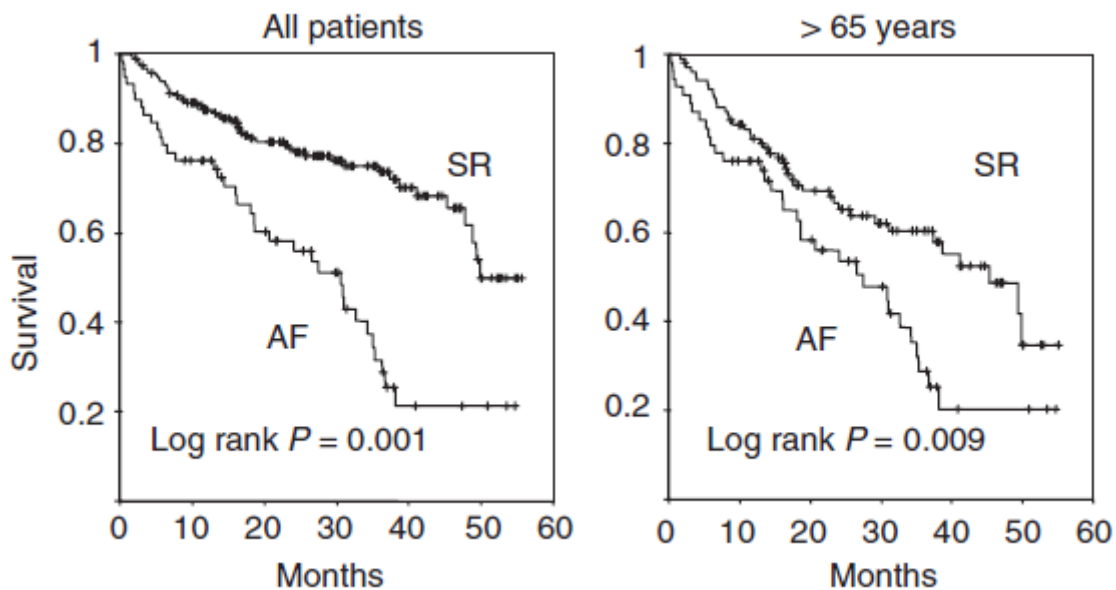


Figura 15: Curvas de supervivencia en pacientes en hemodiálisis en función de la presencia de fibrilación auricular (AF) o ritmo sinusal (SR) ⁶⁷.

Atendiendo a estas publicaciones podemos comprobar el papel pronóstico de las ASV crónicas, no habiéndose estudiado la relación entre los episodios autolimitados y la morbimortalidad en pacientes en hemodiálisis. Ello es debido, entre otras causas, a la necesidad de aplicar métodos de monitorización electrocardiográfica continua durante las sesiones, algo escasamente difundido. Kyriakidis y col. ¹³⁴ publicaron uno de los primeros estudios con esta técnica, evidenciándose ASV en el 88 % de los pacientes dializados, porcentaje semejante al del grupo de Erem ¹³⁵. Precisamente, cuando se utiliza el Holter - ECG se puede evidenciar un elevado porcentaje de arritmias autolimitadas y silentes. Estas dos

características hacen que se les pueda atribuir un comportamiento benigno en cuanto a su pronóstico. Sin embargo, esto no deja de ser una suposición por cuanto no encontramos ningún dato en la literatura referente al papel a largo plazo de las ASV subclínicas intradiálisis. Debemos plantearnos por ello si estas arritmias constituyen ciertamente una patología banal o una entidad asociada a un incremento en la morbimortalidad, mediado bien de forma directa o bien como indicadoras de una severa patología cardiovascular subyacente.

Capítulo 2.- PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

2.1.- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Los pacientes diagnosticados de ERCA en programa de hemodiálisis presentan una elevada morbimortalidad de origen cardiovascular. Esta constituye la primera causa de muerte, siendo la muerte súbita y los trastornos del ritmo cardiaco dos de los principales determinantes de estos fallecimientos.

En la población general es bien conocido el papel de las arritmias ventriculares como predictores de muerte súbita. Sin embargo, hasta escasos años no se ha analizado la asociación entre las ASV y la mortalidad. Diversos estudios han demostrado un peor pronóstico entre los pacientes con estas arritmias, fundamentalmente fibrilación auricular, respecto a los que se encontraban en ritmo sinusal.

Son escasos y dispares los estudios sobre la incidencia y factores de riesgo relacionados con el desarrollo de ASV entre los pacientes diagnosticados de ERCA tratados mediante hemodiálisis. La diferente metodología empleada en el diagnóstico permite explicar las grandes discrepancias entre las series. La mayor parte de estos trabajos tienen en cuenta únicamente a aquellos pacientes con alteraciones del ritmo permanentes o crónicas. Si tenemos en cuenta la notable prevalencia de dos de los principales factores de riesgo de estas arritmias (edad avanzada y patología cardiaca estructural) en los pacientes en hemodiálisis, parece razonable pensar en una elevada incidencia en esta población. Asimismo, la práctica clínica nos permite conocer cómo no son infrecuentes los episodios paroxísticos y autolimitados durante las sesiones de diálisis. Sin embargo, estos cuadros únicamente pueden ser detectados mediante técnicas de monitorización continua electrocardiográfica, escasamente utilizadas en estas publicaciones. Todo ello determina que nos encontremos ante una patología cuya verdadera incidencia probablemente se encuentra infraestimada.

Estas mismas variaciones en la metodología dificultan el estudio de los factores de riesgo asociados al desarrollo de las ASV. Si bien son conocidos algunos factores

clásicos, como la edad o la existencia de alteraciones estructurales cardíacas, existen otros propios de esta población o incluso relacionados con la hemodiálisis, como los cambios iónicos durante la misma.

Pero si poco conocemos sobre la incidencia y factores de riesgo de las ASV en los pacientes en hemodiálisis, menos se ha analizado su potencial papel pronóstico a largo plazo. Se debe tener en cuenta que en la práctica totalidad de los estudios se hace referencia a trastornos del ritmo permanentes, tal y como sucedía al valorar la incidencia. Desconocemos por tanto el papel pronóstico de las ASV autolimitadas, y en ocasiones asintomáticas, que se desarrollan durante las sesiones de hemodiálisis, cuyo curso recortado y silente nos plantearía un carácter benigno.

2.2.- HIPÓTESIS DE TRABAJO

1. Los pacientes diagnosticados de ERCA tienen una elevada incidencia de arritmias supraventriculares durante las sesiones de hemodiálisis, que habitualmente es infraestimada por cursar en la mayor parte de las ocasiones de forma silente.
2. Los pacientes sometidos a hemodiálisis presentan, además de los mismos factores de riesgo para el desarrollo de arritmias supraventriculares que la población general, algunos relacionados con la ERCA y del propio tratamiento de hemodiálisis.
3. Las arritmias supraventriculares se asocian a una mayor morbimortalidad cardiovascular en los pacientes en hemodiálisis crónica.

2.3.- OBJETIVOS DEL TRABAJO

Teniendo en cuenta todo lo referido anteriormente diseñamos un estudio prospectivo con los siguientes objetivos:

2.3.1.- OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar el efecto de las arritmias supraventriculares intradiálisis, incluso silentes, sobre el pronóstico a largo plazo en una cohorte de pacientes prevalentes diagnosticados de ERCA en hemodiálisis.

2.3.2.- OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Analizar las características basales de una población diagnosticada de ERCA sometida a hemodiálisis en una Unidad Hospitalaria.
2. Estudiar la sensibilidad del ECG convencional de 12 derivaciones en el diagnóstico de las arritmias intradiálisis.
3. Analizar la incidencia de alteraciones del ritmo cardiaco durante las sesiones de hemodiálisis.
4. Estudiar las características de las arritmias intradiálisis.
5. Analizar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de arritmias supraventriculares en hemodiálisis.
6. Analizar la mortalidad de la población estudiada y los factores predictores.
7. Analizar los eventos cardiovasculares no fatales de la población estudiada y su relación con las arritmias supraventriculares.

Capítulo 3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.- POBLACIÓN

Se diseñó un estudio prospectivo, observacional y no controlado. En una primera fase llevamos a cabo un corte transversal de los 98 pacientes prevalentes diagnosticados de ERCA en programa de hemodiálisis periódica tratados en ese momento en la Unidad de Hemodiálisis del Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario “Gregorio Marañón” de Madrid. Debe señalarse que estos pacientes, por su comorbilidad, no habían sido candidatos a ser tratados en Centros Satélites.

Durante los 3 meses siguientes se procedió a la *fase de reclutamiento* de los pacientes, durante la cual se realizaron los estudios basales.

Posteriormente en una segunda fase se llevó a cabo un seguimiento a largo plazo, durante un periodo de 10 años.

Atendiendo a los objetivos del estudio tuvimos en cuenta los criterios de inclusión y exclusión enumerados a continuación para limitar en la mayor medida la heterogeneidad de la población.

Criterios de INCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de 18 años
- Más de 6 meses en hemodiálisis
- Pacientes con ritmo sinusal de base

Criterios de EXCLUSIÓN:

Fueron divididos en 3 categorías de parámetros:

1.- Parámetros clínicos

- Alteraciones del ritmo cardíaco permanentes
- Tratamiento antiarrítmico
- Portadores de marcapasos permanentes
- Portadores de trasplante cardíaco

- Hospitalizados en el mes previo al estudio o durante los registros
- Fiebre durante los registros
- Enfermedad neoplásica terminal
- Pacientes con función renal residual superior a 1 litro/día
- Hipertiroidismo

2.- Parámetros de diálisis

- No adecuada dosis de diálisis, atendiendo a uno de los siguientes índices:
 - Kt/V de Sargent y Gotch < 1,1
 - Kt/V de Daugirdas < 1,3.
- Portadores de catéteres venosos centrales en aurícula derecha, por el mayor riesgo de arritmias.

3.- Parámetros técnicos

- Inadecuados registros gráficos
- Mala ventana ecocardiográfica

3.2.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Se registraron las principales variables demográficas de la población estudiada, tales como la edad, sexo, raza, etiología de la ERCA, tiempo en diálisis, índice de masa corporal y factores de riesgo cardiovascular.

Se tuvieron en cuenta asimismo las siguientes comorbilidades de los pacientes incluidos en el Estudio:

- Hipertensión arterial
- Diabetes mellitus
- Insuficiencia cardiaca
- Cardiopatía isquémica
- Enfermedad vascular periférica
- Ictus
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Se calculó el índice de Charlson como índice de comorbilidad de la población estudiada, así como su ajuste para la edad ¹⁵².

Por último, se tuvieron en cuenta los diferentes tratamientos farmacológicos prescritos, registrándose los antiagregantes, anticoagulantes, bloqueantes del sistema renina – angiotensina, estatinas, agentes estimulantes de la eritropoyesis, hierro, calcio, quelantes de fósforo y derivados de la vitamina D.

3.3.- CARACTERÍSTICAS DE LA HEMODIÁLISIS

Todos los pacientes incluidos en el estudio se dializaron tres veces por semana con monitores de ultrafiltración controlada: Monitral® (Hospal, Lyon, Francia), Integra® (Hospal, Lyon, Francia) o 4008B® (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Alemania). Se registró la modalidad de diálisis realizada y tipo de membrana de diálisis. En las técnicas difusivas el flujo del líquido de diálisis se mantuvo constante a 500 ml/min, con una temperatura del baño de diálisis entre 36 – 36,5 ° C. Se utilizó bicarbonato como buffer, siendo la composición electrolítica idéntica en todos los pacientes tratados con hemodiálisis de alta eficacia (Sodio = 140 mmol/l; Potasio = 1,5 mmol/l; Calcio = 1,5 mmol/l; Magnesio = 0,5 mmol/l; Acetato = 4 mmol/l; Bicarbonato = 39 mmol/l; Glucosa 1,5 g/l). La conductividad media del líquido de diálisis fue de 13,9 ± 0,1 ms/cm.

La duración de las sesiones de diálisis se ajustaba para mantener adecuados índices de diálisis. Se utilizaron como índices de referencia el “Kt/V clásico de Sargent y Gotch” derivado del modelo cinético de la urea y nacido a partir del Estudio Cooperativo Americano de Diálisis (NCDS) y el “Kt / V monocompartimental de Daugirdas de 2ª generación de volumen variable” ^{176, 177}. Nuestro criterio fue mantener un tiempo de diálisis ajustado para conseguir un Kt/V de Sargent y Gotch superior a 1,1 y un Kt/V de Daugirdas superior a 1,3. En función de estos índices ajustábamos periódicamente la duración de la sesión de diálisis.

También quedaron registradas las ganancias de peso interdiálisis, tolerancia e incidencia de las diferentes sesiones. Por último, se registraron los diferentes tipos de acceso vascular a través de los cuales se llevaron a cabo las hemodiálisis.

3.4.- ESTUDIO ANALÍTICO

Se determinaron en el periodo de reclutamiento los niveles de hemoglobina sérica, creatinina, calcio, fósforo, albúmina plasmática, prealbúmina, colesterol (total, HDL y LDL), triglicéridos, PCR y PTH de cada paciente.

Se utilizó la PCR para valorar el *estado inflamatorio*. Esta se determinó mediante el método modificado de nefelometría de alta sensibilidad (Behring Diagnostics, GMBH, Rarburg, Alemania), considerándose normal los valores menores de 5 mg/L. El coeficiente de variación inter/intrapaciente fue del 4 – 6 %.

Se valoró analíticamente el *estado nutricional* mediante la albúmina, prealbúmina y colesterol plasmáticos.

Durante el periodo de reclutamiento se llevaron a cabo tres determinaciones de parámetros analíticos, registrándose su media.

Todos los estudios mencionados se realizaron mediante métodos automatizados y estandarizados.

En las sesiones de hemodiálisis en las que se realizaron los registros Holter – ECG se determinaron los valores de sodio, potasio, magnesio, calcio total e iónico y bicarbonato al inicio y final de la sesión, así como de forma horaria durante el desarrollo de la misma.

La valoración de la dosis de diálisis se realizó determinándose la urea prediálisis de la sesión de mitad de semana y la urea postdiálisis, obtenida 2 minutos después de finalizar esta sesión, para evitar así el efecto de la recirculación cardiopulmonar.

Con estos valores se calcularon los siguientes índices de eficacia de diálisis:

- *Porcentaje de reducción de urea (PRU)* = $(\text{Urea pre} - \text{Urea post}) * 100 / \text{Urea pre}$
- *Kt/V de Sargent y Gotch* = $\ln (\text{Urea pre} / \text{Urea post})$
- *Kt/V de Daugirdas de 2ª generación* = $-\ln (R - 0.03) + (4 - 3.5 * R) * (\text{UF} / \text{Peso})$

Donde R = $\text{Upost} / \text{Upre}$; UF = ultrafiltración durante la sesión; Peso = Peso seco

3.5.- EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR

Se realizó al inicio del estudio, durante la fase de reclutamiento y posteriormente durante el seguimiento, una completa evaluación cardiovascular consistente en:

- Valoración clínica cardiológica
- Electrocardiograma de 12 derivaciones
- Ecocardiograma transtorácico
- Registro Holter – ECG durante 6 sesiones consecutivas de hemodiálisis.

3.5.1.- VALORACIÓN CLÍNICA CARDIOLÓGICA

Se registraron basalmente la existencia de factores de riesgo cardiovascular conocidos y los síntomas o signos sugestivos de patología cardiovascular. También se documentó la existencia de alteraciones previas del ritmo cardiaco.

Durante las sesiones en las cuales se llevaron a cabo los registros de Holter – ECG se tomaron las constantes (frecuencia cardiaca y tensión arterial) de forma horaria, reseñándose en las gráficas cualquier incidencia o sintomatología referida por el paciente.

3.5.2.- ELECTROCARDIOGRAMA BASAL

Se realizó a todos los pacientes, en el periodo interdiálisis, un ECG de 12 derivaciones valorándose la existencia de criterios de HVI, atendiendo a los índices de Lewis y Sokolow, alteraciones del ritmo cardiaco, trastornos de la conducción (tipo bloqueo de rama del Haz de His), signos sugestivos de isquemia miocárdica o trastornos electrolíticos.

En las sesiones de diálisis durante las cuales se llevaron a cabo los registros Holter se realizaron ECG de superficie cada vez que el paciente refería sintomatología clínica o si se evidenciaban cambios destacables en la frecuencia cardiaca.

Posteriormente durante el seguimiento, de forma semestral, se realizó un ECG a todos los pacientes, incluso aunque estuvieran asintomáticos.

Cuando se detectaba una alteración del ritmo se hacía seguimiento del paciente, incluso aunque permaneciera asintomático, hasta comprobar la duración y persistencia de la misma.

3.5.3.- ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO

La morfología y funcionalidad miocárdica fue analizada mediante la realización de estudios de Ecocardiografía – Doppler (Sonos 1500 y 2500, Hewlett - Packard, USA). Los ecocardiogramas se llevaron a cabo en todos los casos durante el periodo interdiálisis corto, con los pacientes en su “peso seco”, evitando de esta forma la interferencia de la ganancia de peso y por tanto el incremento de la precarga en la valoración de la estructura y funcionalidad cardiaca. Los estudios se realizaron en el periodo de reclutamiento, todos ellos por un mismo especialista en Cardiología, utilizando modo M, 2D y doppler color en planos apical y paraesternal.

Se aplicaron los criterios de la Sociedad Americana de Ecocardiografía para la determinación de los parámetros sonográficos ¹⁷⁸.

El *tamaño auricular* se midió en proyecciones laterales y anteroposteriores, calculándose los índices ajustados para la superficie corporal.

El *diámetro del ventrículo izquierdo* se valoró de acuerdo a la fórmula de Pombo en función del índice del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

La *masa del ventrículo izquierdo* nos permitió conocer la existencia o no de hipertrofia ventricular, para lo cual calculábamos, de acuerdo a la fórmula de Devereux, la masa ventricular, que se corregía por la superficie corporal (IMVI) ¹⁷⁹.

La *funcionalidad sistólica* miocárdica se determinó por la fracción de acortamiento sistólico y de eyección del ventrículo izquierdo, mientras que la función *diastólica* fue valorada atendiendo a la relación entre las ondas E/A ajustada para la edad, así como determinando los tiempos de deceleración y de relajación isovolumétrico.

Por último, se tuvo en cuenta la existencia de calcificaciones valvulares y el diámetro de la aorta torácica.

Durante el seguimiento se realizó un ecocardiograma anual a los pacientes, salvo que presentaran alteraciones clínicas que lo justificaran con una menor frecuencia.

3.5.4.- HOLTER – ECG

Durante 6 sesiones consecutivas de hemodiálisis, correspondientes a 2 semanas completas, se llevó a cabo en cada uno de los pacientes registros de Holter – ECG. Este se iniciaba con anterioridad al comienzo de la sesión y se concluía al finalizar esta si el paciente se encontraba asintomático, manteniéndose el mismo si se evidenciaba de forma clínica alteraciones del ritmo cardiaco, hasta que estas desaparecieran. Los registros fueron analizados por un cardiólogo “ciego para los pacientes” mediante sistema semiautomático (Spacelabs, USA).

Los Holter – ECG se realizaron en todos los pacientes en los tres meses del periodo de reclutamiento.

3.6.- EVOLUCIÓN

Los pacientes fueron seguidos durante un periodo de 10 años. Se censuraron aquellos pacientes que fueron trasplantados, perdidos en el seguimiento o transferidos a otra técnica de diálisis.

Durante el seguimiento se registró la existencia de eventos cardiovasculares y la muerte del paciente, así como sus causas.

3.7.- DEFINICIONES

Con la finalidad de clasificar los diferentes hallazgos electrocardiográficos, ecocardiográficos y clínicos durante el estudio aplicamos una serie de sencillas definiciones utilizadas en la literatura y en la práctica clínica. A continuación se recogen las principales entidades.

- *Extrasistolia de baja densidad*: presencia de menos de 1 extrasístole (ventricular o supraventricular) por cada 10000 latidos.

- *Extrasistolia de densidad significativa*: presencia de más de 1 extrasístole (ventricular o supraventricular) por cada 10000 latidos, pero menos de 1 por cada 1000.
- *Extrasistolia de alta densidad*: presencia de más de 1 extrasístole (ventricular o supraventricular) por cada 1000 latidos.
- *Arritmia supraventricular*: asociación de 3 o más extrasístoles supraventriculares consecutivos (TSV), o bien la existencia de flutter o fibrilación auricular.
- *Arritmia ventricular*: asociación de 3 o más extrasístoles ventriculares consecutivos (taquicardia ventricular).
- *Arritmia sostenida*: aquella cuya duración es mayor de 30 segundos consecutivos.
- *Dilatación de la aurícula izquierda*: índice posteroanterior superior a 3.5 cm / m² o lateral superior a 2.4 cm / m².
- *Dilatación de la aurícula derecha*: índice posteroanterior mayor de 3.1 cm / m² o lateral superior a 2.5 cm / m².
- *Dilatación del ventrículo izquierdo*: índice de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo mayor de 90 ml / m².
- *Hipertrofia ventricular izquierda*: índice de masa del ventrículo izquierdo, calculado de acuerdo a la fórmula de Devereux, mayor de 131 g /m² para los hombres o mayor de 100 g/m² para las mujeres.
- *Disfunción sistólica*: fracción de acortamiento menor o igual al 25 % o fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 45 %.
- *Disfunción diastólica*: relación E/A disminuida, corregida para la edad, de acuerdo a los valores de referencia del Estudio Framingham.
- *Hipotensión arterial intradiálisis*: presiones arteriales sistólicas inferiores a 95 mm Hg, asociada a sintomatología, que requerían la intervención del personal sanitario.
- *Hipertensión arterial*: se definió de acuerdo con las Guías del Joint National Committee vigentes en el momento del inicio del estudio ¹⁸⁰.
- *Eventos cardiovasculares*: se consideraron como eventos cardiovasculares la isquemia coronaria, insuficiencia cardiaca, ictus y patología vascular periférica, si requieren ingreso hospitalario.

- *Cardiopatía isquémica*: presencia o antecedentes de ángor, infarto agudo de miocardio o revascularización coronaria.
- *Insuficiencia cardíaca*: existencia de disnea junto con 2 o más de las siguientes alteraciones: aumento de la presión venosa yugular, crepitantes bibasales, hipertensión pulmonar o edema intersticial en la radiografía de tórax, que requiera hospitalización y / o ultrafiltración extra. En nuestro estudio sólo se contabilizaron los episodios ocurridos en los 2 años anteriores al inicio del seguimiento.
- *Ictus*: accidente cerebrovascular de origen hemorrágico o isquémico, incluyendo los transitorios (AIT).
- *Enfermedad vascular periférica*: presencia de embolia, trombosis, claudicación intermitente o amputación.
- *Muerte súbita cardíaca*: episodio súbito de ausencia de pulso, en un sujeto previamente estable, que ocurre en la hora siguiente al inicio de los síntomas, sin evidencia de un origen no cardíaco del cuadro.

3.8.- ESTADÍSTICA

Las variables continuas han sido expresadas como media \pm desviación estándar o como mediana, señalándose el rango intercuartílico, para distribuciones asimétricas. Las variables categóricas son expresadas como porcentaje y comparadas mediante el test de chi cuadrado. Por su parte, las continuas se analizaron mediante el test de la t de Student después de comprobar la normalidad de la distribución usando la prueba de Kolmogorov – Smirnov. Cuando se trataba de comparar más grupos se llevó a cabo el análisis de la varianza (ANOVA). Se objetivó cómo la PCR seguía una curva exponencial, precisando por ello una transformación logarítmica para su normalización.

Con la finalidad de comparar la relación lineal entre los hallazgos electrocardiográficos y ecocardiográficos se realizó un análisis de correlación.

Los factores demográficos, clínicos, analíticos y cardiológicos implicados en la génesis de las arritmias que habían resultado significativos en el análisis univariante se incluyeron en un análisis multivariante de regresión logística.

Se trazaron curvas ROC calculándose el Área Bajo la Curva (ABC) relativa al descenso porcentual del potasio intradiálisis para hallar el punto de corte de máxima especificidad y sensibilidad para el desarrollo de ASV durante las sesiones.

Se diseñaron curvas de supervivencia acumulada (Kaplan - Meier), que fueron comparadas mediante el test de Log - Rank (Cox - Mantel). Finalmente para determinar los factores asociados a la mortalidad global, cardiovascular y eventos cardiovasculares no fatales en la población estudiada llevamos a cabo el modelo de riesgo proporcional de Cox. Se calcularon los Hazard Ratios o razones de riesgo, con el correspondiente intervalo de confianza del 95 % y los valores de p para las variables analizadas. Se incluyeron aquellas que en los análisis univariantes habían resultado significativas estadísticamente o bien las de trascendencia clínica, atendiendo a los principios establecidos y comúnmente aceptados de la Epidemiología ¹⁸¹.

En todos los casos, se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Para los cálculos estadísticos se utilizó el programa informático SPSS 16.0 (Chicago, IL).

Capítulo 4. RESULTADOS

4.1.- POBLACIÓN

4.1.1.- CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Veintiuno de los 98 pacientes inicialmente valorados fueron excluidos del estudio (21,4 %) en la fase de reclutamiento al aplicar los criterios de selección. Finalmente quedaron 77 pacientes, todos ellos de raza caucásica (42 hombres y 35 mujeres) que fueron seguidos de forma prospectiva durante 10 años.

En la **tabla 2** quedan reseñadas las causas de exclusión del estudio. Como se puede observar en 5 pacientes se detectaron alteraciones del ritmo cardiaco permanentes (4 casos de fibrilación auricular permanente y 1 de WPW, no conocido hasta esa fecha).

Tabla 2: Causas de exclusión del Estudio

Menos de 6 meses en diálisis	8
Alteraciones permanentes del ritmo cardiaco	5
Tratamiento antiarrítmico	3
Portadores de marcapasos permanentes	1
Portadores de trasplante cardiaco	1
Hospitalizados durante el periodo de reclutamiento	2
Hemodiálisis a través de catéteres venosos centrales	1

4.1.1.1.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

La mediana de edad de los pacientes era de 62 años (rango intercuartílico: 46 – 70), siendo el 40 % de ellos mayores de 65 años.

La nefropatía diabética y la nefropatía tubulointersticial fueron las principales etiologías de la ERCA en la población analizada (**figura 16**).

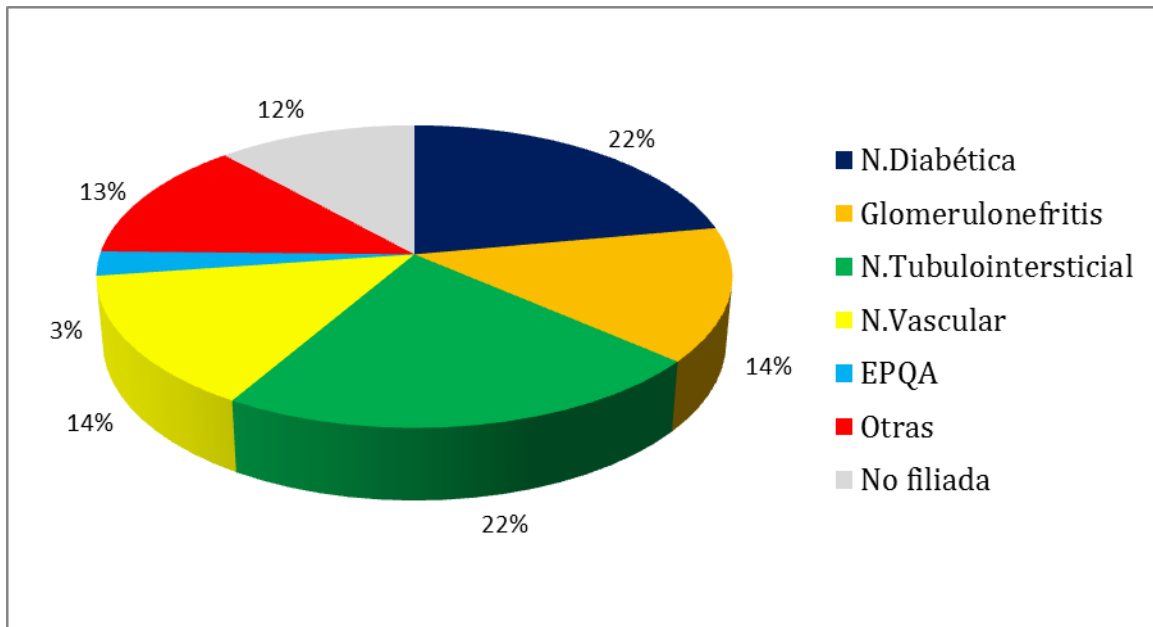


Figura 16: Etiología de la ERCA en la población estudiada

La mediana de tiempo en diálisis era de 36 meses (14 – 105), destacando que el 21 % de los pacientes llevaban más de 10 años recibiendo tratamiento sustitutivo. Diez sujetos (13 %) habían recibido un trasplante renal, previamente a ser incluidos en el estudio.

En la **tabla 3** se pueden observar los factores de riesgo cardiovascular clásicos y la elevada morbilidad de la población analizada, tal y como reflejó el índice de comorbilidad de Charlson, con un valor de $5,53 \pm 2,67$. Se ajustó este mismo índice por la edad siendo la media de la población de $6,35 \pm 3,21$.

Tabla 3 Comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular clásicos (%)

Hipertensión arterial	68,8
Diabetes mellitus	29,9
Dislipemia	32,5
Tabaquismo	49,4
Obesidad (IMC \geq 30 kg/m²)	14,2
Insuficiencia cardiaca	42,9
Cardiopatía isquémica	32,5
Ictus	7,8
Enfermedad vascular periférica	26,0
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	19,5

4.1.1.2.- CARACTERÍSTICAS DE LA HEMODIÁLISIS

Catorce pacientes (18,1 %) fueron tratados mediante hemodiálisis estándar, 42 (54,5 %) con hemodiálisis de alta eficacia, mientras que los 21 restantes eran sometidos a técnicas convectivas (hemodiafiltración, Acetate Free Biofiltration (AFB) y Paired Filtration Dialysis (PFD)).

Se utilizaron membranas sintéticas en 63 pacientes (81,8 %) y celulósicas en el resto. El flujo del líquido de diálisis se mantuvo constante a 500 ml/min, con una temperatura del baño de diálisis entre 36 – 36,5 ° C. Se utilizó bicarbonato como buffer, siendo la composición electrolítica idéntica en todos los pacientes tratados con hemodiálisis de alta eficacia, tal y como se reflejó en la metodología. En lo referente a los pacientes tratados con AFB el baño carecía de acetato y bicarbonato, siendo este último aportado en infusión continua, entre 2 y 2,4 litros/hora, en función de los niveles de bicarbonato sérico pre y postdiálisis.

La duración media de las sesiones fue de 215 ± 11 minutos, ajustándose el tiempo a los parámetros de eficacia de diálisis, siendo el Kt/V medio de Sargent y Gotch de $1,13 \pm 0,8$ y el de Daugirdas de 2ª generación $1,35 \pm 0,1$. No se evidenciaron diferencias entre las técnicas empleadas ni membranas utilizadas.

Los 77 pacientes eran portadores de accesos vasculares arteriovenosos, habiéndose excluido del estudio a los poseedores de catéteres venosos permanentes, por su potencial papel en la génesis de las arritmias. Cuarenta y ocho pacientes (62,3 %) eran portadores de fístulas arteriovenosas autólogas y los 29 (37,7 %) restantes de prótesis de politetrafluoroetileno expandido, que permitían mantener en todos los casos un flujo sanguíneo entre 350 y 450 ml/min.

Se tuvo en cuenta la tolerancia clínica durante las sesiones de hemodiálisis. Las variaciones en las cifras de tensión arterial se muestran en la **figura 17**, registrándose hipotensiones sintomáticas en 13 pacientes (16,8 %).

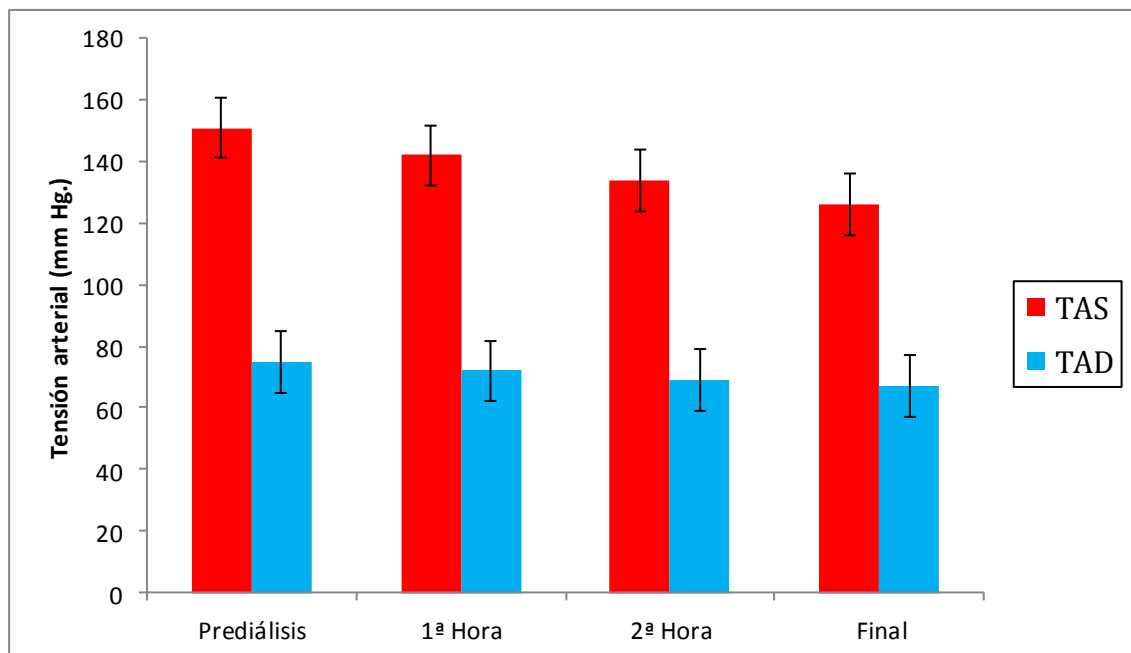


Figura 17: Tensión arterial durante las sesiones de diálisis

En lo referente a otras sintomatologías destacables se objetivaron 5 episodios de dolor torácico, 4 de dolor isquémico en un pie (todos ellos en un mismo paciente con severa vasculopatía), 3 de palpitaciones, 1 de disnea, 1 de cefalea y 1 de mareo durante las 462 sesiones registradas (**tabla 4**). En todos los pacientes sintomáticos se

realizó un ECG de 12 derivaciones en ese momento, no demostrándose cambios electrocardiográficos, ni en el ritmo, ni sugestivos de un origen isquémico coronario en ninguno de los casos. Todos los cuadros fueron autolimitados.

Tabla 4: Sintomatología durante las sesiones de diálisis (n/1000 sesiones)

Dolor torácico	10,82
Dolor isquémico pie	8,65
Palpitaciones	6,49
Disnea	2,16
Cefalea	2,16
Mareo	2,16

4.1.1.3.- PARÁMETROS ANALÍTICOS

En las **tablas 5, 6 y 7** quedan reflejados los parámetros analíticos determinados durante el periodo de reclutamiento.

Tabla 5: Parámetros relacionados con la anemia

Hemoglobina (g/dL)	10,5 ± 1,5
Tratamiento con Eritropoyetina (%)	74,0
Dosis de Eritropoyetina (U/semana*kg)	206 ± 108
IRE ((U/semana*kg)/Hb)	21,9 ± 12,8
Tratamiento con hierro intravenoso (%)	28,6
Ferritina (mcg/L)	290,8 ± 226,8

En la **tabla 5** se muestran los valores medios de hemoglobina y ferritina de los pacientes, así como las dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis y el índice de resistencia de eritropoyetina.

En todos los pacientes se utilizó eritropoyetina alfa o beta, según la práctica habitual del Servicio en el momento del inicio del estudio.

Se pueden observar en la **tabla 6** los parámetros relacionados con el metabolismo mineral. Destacan unos valores medios de PTH superiores a 400 pg/mL, con un producto Calcio x Fósforo por encima de 50. El 48,1 % de los pacientes tenían prescritos quelantes de fósforo y el 36,4 % análogos de la vitamina D, no habiéndose aprobado en ese momento el uso de calciomiméticos.

Tabla 6: Parámetros relacionados con el metabolismo mineral

Calcio (mg/dL)	9,3 ± 0,8
Fósforo (mg/dL)	5,5 ± 1,1
Calcio x Fósforo (mg²/dL²)	52 ± 14
PTH (pg/mL)	404 ± 370

En la **tabla 7** se muestran los parámetros de nutrición durante la fase de reclutamiento y la mediana con el rango intercuartílico de la PCR, como marcador de inflamación.

Tabla 7: Parámetros de nutrición e inflamación

Colesterol total (mg/dL)	183,5 ± 35,4
Colesterol HDL (mg/dL)	42,0 ± 7,4
Colesterol LDL (mg/dL)	141,4 ± 29,4
Triglicéridos (mg/dL)	137,0 ± 50,5
Albúmina (g/dL)	3,6 ± 0,5
Prealbúmina (mg/dL)	28,8 ± 6,6
PCR (mg/L)*	3,69 (1,80 – 6,34)

*Mediana y rango intercuartílico

El 31 % de los pacientes presentaban valores de albúmina menores de 3,5 g/dL y el 37 % niveles de PCR elevados en el periodo de reclutamiento.

4.1.1.4.- EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR

4.1.1.4.1.- Valoración clínica cardiológica

En la **tabla 3** podemos observar los principales factores de riesgo cardiovascular clásicos de la población estudiada, con una prevalencia de HTA superior al 68 %.

Debe mencionarse que 8 pacientes (10,3 %) tenían antecedentes de fibrilación auricular paroxística intradiálisis, encontrándose todos ellos durante los periodos de reclutamiento y seguimiento en ritmo sinusal.

4.1.1.4.2. - Resultados electrocardiográficos

Se realizó a todos los pacientes un ECG de superficie de 12 derivaciones durante el periodo de reclutamiento (**tabla 8**). Todos se encontraban en ritmo sinusal, como era requerimiento del estudio, no demostrándose ASV en ningún registro.

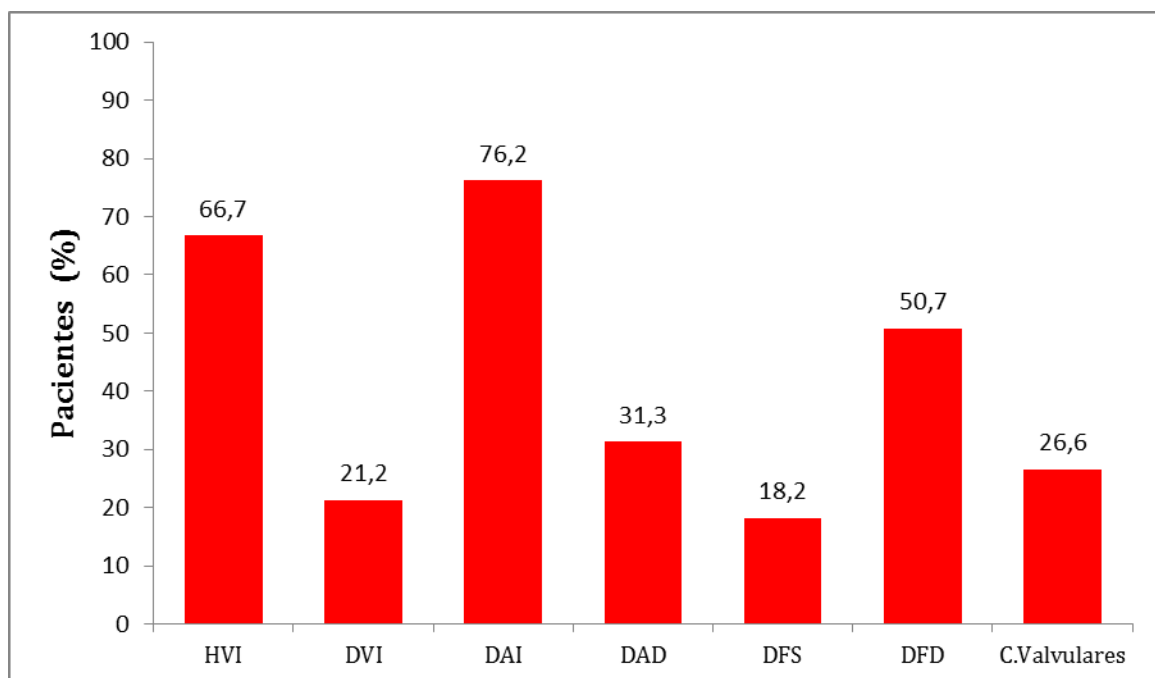
Tabla 8: Hallazgos en el electrocardiograma basal (%)

Ritmo sinusal	100
Crecimiento aurícula izquierda	13
Hipertrofia ventrículo izquierdo	33
Ondas Q patológicas	11
Alteraciones de la repolarización	33
Trastornos de la conducción	16
Extrasístoles supraventriculares	7
Extrasístoles ventriculares	2

4.1.1.4.3.- Resultados ecocardiográficos

Basalmente se realizó un ecocardiograma - doppler a todos los pacientes incluidos en el estudio, pudiendo objetivarse una elevada frecuencia de trastornos funcionales y estructurales cardiacos, siendo la dilatación de la aurícula izquierda la alteración más prevalente en la población estudiada (76,2 %) (**Figura 18**).

Figura 18: Hallazgos ecocardiográficos de los pacientes estudiados (%)



HVI: Hipertrofia del ventrículo izquierdo; DVI: Dilatación del ventrículo izquierdo; DAI: Dilatación de la aurícula izquierda; DAD: Dilatación de la aurícula derecha; DFS: Disfunción sistólica; DFD: Disfunción diastólica; C.Valvulares: Calcificaciones valvulares.

Uno de los hallazgos más reseñables son las amplias discrepancias entre los estudios electro y ecocardiográficos, en lo referente a las alteraciones morfológicas, algo especialmente patente para la dilatación auricular izquierda y la HVI. Mientras que los registros gráficos mostraban únicamente un 13 % de pacientes con alteraciones sugestivas de dilatación auricular izquierda, mediante ultrasonidos hasta el 76,2 % de los pacientes fueron diagnosticados de este trastorno. Algo semejante sucedió con la HVI. Solo un tercio de la población estudiada cumplía los criterios de Sokolov

mientras que el doble presentaba un IMVI por encima de la normalidad. Se llevó a cabo un análisis de correlación lineal entre los criterios electro y ecocardiográficos, no encontrándose correlación significativa ni para la dilatación de la aurícula izquierda ($p = 0,15$), ni para la HVI ($p = 0,75$).

Finalmente, se debe mencionar que tan solo 3 pacientes (3,8 %) presentaban un ecocardiograma que se pudiera considerar como normal, tanto desde el punto de vista estructural como funcional.

4.1.1.4.4. – Resultados del Holter – ECG

Un total de 44 pacientes (57,14 %) presentaron algún tipo de trastorno significativo del ritmo cardiaco durante los registros Holter – ECG realizados (**Tabla 9**). Fueron analizadas 462 sesiones de hemodiálisis, demostrándose 84 episodios de arritmias, lo que determina una incidencia de 181 arritmias / 1000 sesiones de hemodiálisis.

Tabla 9: Resultados del Holter – ECG: tipos de arritmias

Tipo de arritmia	Nº Pacientes (%)	Nº Episodios
Supraventriculares	38 (49,3)	72
Fibrilación auricular	6 (7,7)	7
Flutter auricular	10 (12,9)	13
Taquicardia supraventricular	33 (42,8)	52
Ventriculares	10 (12,9)	12

4 pacientes sufrieron arritmias supraventriculares y ventriculares

Las ASV fueron las más frecuentes, presentes prácticamente en la mitad de la población estudiada (49,3 %), frente al 12,9 % de pacientes con arritmias ventriculares. Se registraron 72 episodios de ASV (155 / 1000 sesiones) y 12 de

taquicardia ventricular (26 / 1000 sesiones). Cuatro pacientes sufrieron arritmias tanto supra como ventriculares.

Si tenemos en cuenta que fueron 38 los pacientes con ASV, registrándose 6 sesiones de cada uno de ellos, es decir un total de 228 sesiones, y se demostraron 72 episodios de arritmias, podemos concluir que las ASV no aparecían en todas las diálisis de estos pacientes, sino aproximadamente en un tercio de las mismas.

Se debe señalar que de los 72 cuadros de ASV, únicamente 7 (3 fibrilaciones auriculares y 4 flutter) tuvieron una duración superior a 30 segundos (arritmias sostenidas), mientras que el resto tuvo una duración media de 2.8 ± 3.0 segundos (0.5 – 15 segundos)

La taquicardia supraventricular fue la alteración del ritmo más frecuentemente registrada, seguida del flutter auricular.

Las frecuencias cardiacas medias se encontraban entre 130 y 140 lpm, con rangos que oscilaban entre 88 y 210 lpm.

En lo relativo a la distribución temporal de las ASV se objetivó una mayor incidencia conforme avanzaba la sesión de diálisis. En la primera hora se detectaron el 19 % de las arritmias, en la segunda hora el 38 % y en la última hora el 43 % restante.

A continuación estudiamos las características de los 38 pacientes en los que se habían identificado ASV durante las sesiones de hemodiálisis.

4.1.2.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON ASV

4.1.2.1.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

En la **tabla 10** se pueden observar las características demográficas y clínicas de los 38 pacientes en los que se registraron ASV intradiálisis, frente a aquellos en los que no se objetivaron dichas alteraciones del ritmo. Únicamente la edad fue diferente entre los grupos, siendo superior entre el grupo de pacientes que padecieron las mencionadas alteraciones del ritmo cardiaco.

No se demostraron diferencias en la distribución por sexos ni en etiología de la enfermedad renal primaria entre los grupos.

Tabla 10: Características demográficas y clínicas en función de la presencia de ASV

	ASV	No ASV	P
Edad (años)	63 ± 13	52 ± 15	0,001
Sexo (H/M)	21 / 17	21 / 18	NS
Tiempo en diálisis (meses)	64 ± 68	59 ± 64	NS
Causas de ERCA (%)			NS
Nefropatía diabética	15,7	28,3	
Glomerulonefritis	13,1	15,4	
Nefropatía tubulointersticial	18,4	25,7	
Enfermedad vascular renal	15,7	12,9	
Poliquistosis renal	2,6	2,5	
Vasculitis	7,8	2,5	
No filiada	21,0	2,5	
Otras	5,7	10,2	

Analizamos las principales comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular clásicos entre los grupos, no hallándose diferencias (**tabla 11**). Únicamente encontramos una mayor prevalencia de sujetos con antecedentes de episodios de fibrilación auricular paroxística intradiálisis en el grupo ASV ($p = 0,02$). Estos pacientes, tal y como era requisito del estudio, se encontraban en la actualidad y durante todo el periodo de reclutamiento en ritmo sinusal.

Tabla 11: Comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular en función de la presencia de ASV

	ASV	No ASV	P
Hipertensión arterial (%)	65,8	71,8	NS
Diabetes mellitus (%)	21,0	38,4	NS
Dislipemia (%)	34,2	30,7	NS
Tabaquismo (%)	55,2	43,5	NS
Índice de masa corporal (Kg/m²)	24,5 ± 3,9	25,5 ± 5,4	NS
Insuficiencia cardiaca (%)	44,7	41,0	NS
Cardiopatía isquémica (%)	42,1	23,1	NS
Antecedentes de fibrilación auricular (%)	18,4	2,5	0,02
Enfermedad vascular periférica (%)	23,7	28,2	NS
Ictus (%)	7,9	7,7	NS
EPOC (%)	23,7	15,4	NS
Índice de morbilidad de Charlson	5,34 ± 2,93	5,72 ± 2,42	NS
Charlson modificado por la edad	6,68 ± 3,05	6,02 ± 3,36	NS

En lo referente a los fármacos “cardioprotectores” indicados tampoco hallamos diferencias en la utilización de estatinas (ASV 26,3 % vs. No ASV 15,3 %), bloqueantes del sistema renina – angiotensina (15,7 % vs. 5,1) ni antiagregantes (34,2 % vs. 28,2 %). Asimismo, señalar que únicamente 2 pacientes recibían anticoagulación oral en el grupo de ASV (5,2 %) frente a uno (2,5 %) en el control (NS).

Finalmente, se determinó el índice de morbilidad de Charlson, que fue semejante entre los grupos.

4.1.2.2. ANEMIA

Tampoco resultaron diferentes los niveles de hemoglobina, hematocrito ni ferritina en el estudio entre la población con ASV y el resto. Analizamos la utilización de hierro, agentes estimulantes de la eritropoyesis y sus dosis, ajustadas a los niveles de hemoglobina a través del índice de resistencia, siendo los grupos igualmente semejantes (**tabla 12**).

Tabla 12: Parámetros relacionados con la anemia atendiendo a la presencia de ASV

	ASV	No ASV	p
Hemoglobina (g/dL)	10,2 ± 1,5	10,8 ± 1,5	NS
Hematocrito (%)	31,3 ± 4,6	33,1 ± 4,6	NS
Tratamiento con Eritropoyetina (%)	78,9	69,2	NS
Dosis Eritropoyetina (U/semana*kg)	231 ± 98	179 ± 113	NS
IRE ((U/semana*kg)/Hb)	24,8 ± 12,0	18,8 ± 13,2	NS
Tratamiento con hierro intravenoso (%)	23,6	33,3	NS
Ferritina (mcg/L)	282 ± 99	298 ± 305	NS

IRE = Índice de Resistencia de Eritropoyetina

4.1.2.3.- METABOLISMO MINERAL

En lo referente al metabolismo mineral también hubo semejanza en los diferentes parámetros analizados, así como en los tratamientos prescritos a los pacientes (**tabla 13**).

Tabla 13: Parámetros relacionados con el metabolismo mineral en función de la presencia de ASV

	ASV	No ASV	p
Calcio (mg/dL)	9,4 ± 0,8	9,2 ± 0,8	NS
Fósforo (mg/dL)	5,7 ± 1,1	5,4 ± 1,2	NS
Calcio x Fósforo (mg²/dL²)	54,1 ± 14,1	50,3 ± 14,2	NS
PTH (pg/mL)	419 ± 367	389 ± 378	NS
Suplementos de calcio (%)	28,2	38,4	NS
Quelantes de fósforo (%)	56,4	38,4	NS
Análogos de la vitamina D (%)	31,5	41,0	NS

4.1.2.4.- NUTRICIÓN E INFLAMACIÓN

Los parámetros relacionados con la nutrición proteica y calórica de la población estudiada no mostraron diferencias en las determinaciones realizadas (**tabla 14**).

Tabla 14: Parámetros de nutrición e inflamación atendiendo a la presencia de ASV

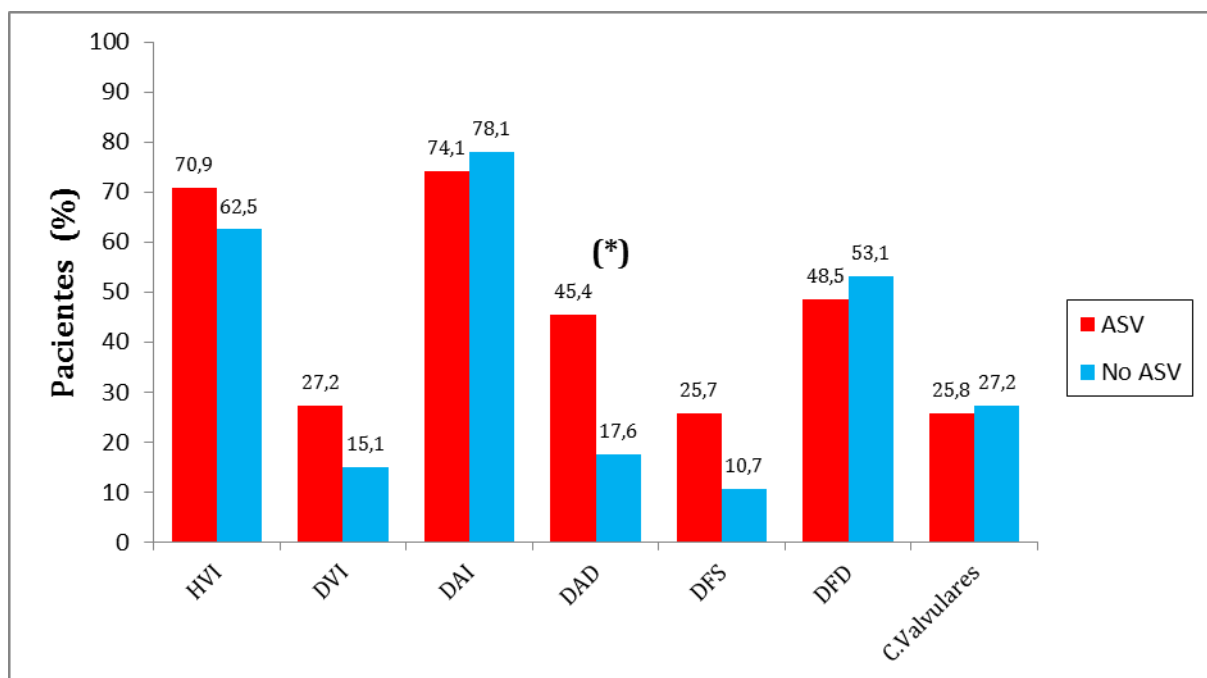
	ASV	No ASV	P
Colesterol total (mg/dL)	185,7 ± 28,7	181,2 ± 41,1	NS
Colesterol HDL (mg/dL)	41,8 ± 5,6	42,2 ± 8,9	NS
Colesterol LDL (mg/dL)	143,9 ± 24,7	139,0 ± 33,6	NS
Triglicéridos (mg/dL)	141,2 ± 48,9	132,9 ± 52,2	NS
Albúmina (g/dL)	3,7 ± 0,5	3,6 ± 0,6	NS
Prealbúmina (mg/dL)	29,0 ± 6,7	28,6 ± 6,7	NS
Log PCR (mg/L)	0,65 ± 0,31	0,44 ± 0,44	0,01

No sucedió lo mismo con la PCR, utilizada como marcador de inflamación, cuyos valores, expresados como su transformación logarítmica, fueron significativamente superiores entre los pacientes en los que se detectaron las ASV ($p = 0,01$).

4.1.2.5.- ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO

En la **figura 19** observamos los principales hallazgos de los estudios ecocardiográficos realizados a los pacientes en el periodo interdiálisis. El hallazgo más llamativo fue la elevada prevalencia de dilatación de la aurícula derecha en los pacientes con ASV (45,4 vs 17,6 %; $p = 0,01$).

Figura 19: Resultados ecocardiográficos en función de la presencia de ASV (%)



HVI = Hipertrofia del ventrículo izquierdo; DVI: dilatación del ventrículo izquierdo; DAI: dilatación de la aurícula izquierda; DAD: dilatación de la aurícula derecha; DFS: disfunción sistólica; DFD: disfunción diastólica; C.Valvulares: calcificaciones valvulares.

(*) $p = 0,01$

Por otra parte, al analizar la función sistólica encontramos diferencias al borde de la significación estadística al valorar el porcentaje de pacientes con disfunción sistólica ($p = 0,09$), y especialmente al cuantificar la fracción de eyección entre los pacientes con ASV ($57,4 \pm 13,1$ %) frente al resto ($63,4 \pm 12,4$ %; $p = 0,06$).

La dilatación de la aurícula izquierda fue la alteración más frecuente entre los grupos, seguida de la HVI, sin que se encontraran diferencias significativas en el IMVI de los pacientes con y sin ASV ($148,4 \pm 59,4$ vs. $132,5 \pm 30,1$ g/m², respectivamente).

Por último, indicar que de los 3 pacientes que en el estudio basal no mostraban ninguna alteración morfológica ni funcional, solo uno de ellos presentó arritmias durante los registros Holter – ECG frente a los otros dos en los que no se evidenciaron alteraciones del ritmo (NS).

4.1.2.6.- CARACTERÍSTICAS DE LA HEMODIÁLISIS

Los 77 pacientes reclutados se dializaban 3 días a la semana. No encontramos diferencias en las membranas utilizadas, ni técnicas de diálisis empleadas, ni tampoco en la duración de las sesiones ni en los índices de diálisis calculados (**tabla 15**). Comparamos el volumen de ultrafiltración por sesión de los pacientes que resultó ser también semejante. Analizamos si existían diferencias en los pacientes del grupo de ASV entre las sesiones en las que se habían desarrollado las ASV y las que habían cursado sin estas, no objetivándose diferencias ($2,15 \pm 0,94$ vs. $2,18 \pm 0,78$ L/sesión; NS).

Tabla 15: Características de la hemodiálisis en función de la presencia de ASV

	ASV	No ASV	P
Membranas sintéticas (%)	79,4	84,2	NS
Técnicas convectivas (%)	23,6	30,7	NS
Duración de las sesiones (minutos)	$214,7 \pm 11,0$	$216,9 \pm 12,8$	NS
Kt/V Sargent y Gotch	$1,14 \pm 0,09$	$1,11 \pm 0,07$	NS
Kt/V Daugirdas 2ª generación	$1,36 \pm 0,11$	$1,34 \pm 0,09$	NS
Peso seco (Kg.)	$61,1 \pm 11,9$	$63,8 \pm 13,0$	NS
Volumen ultrafiltrado (L/sesión)	$2,17 \pm 0,83$	$2,14 \pm 0,63$	NS

4.1.2.6.1.- Variaciones electrolíticas durante las sesiones

Se llevaron a cabo determinaciones electrolíticas antes, durante y después de las sesiones de diálisis. Se obtuvieron los valores de potasio, calcio, bicarbonato y magnesio, así como sus modificaciones intradiálisis, relacionándose con el momento de aparición de las arritmias. Teniendo en cuenta que los pacientes del grupo ASV no presentaban estas alteraciones en todas las diálisis, analizamos las variaciones entre las sesiones en las que se registraron las ASV y aquellas en las que no hubo arritmias (tablas 16 y 17).

Tabla 16: Determinaciones analíticas prediálisis en los diferentes grupos

	ASV	ASV	No ASV
	Sesiones con ASV	Sesiones sin ASV	
Bicarbonato (mmol/L)	21,0 ± 1,9	21,8 ± 1,8	21,9 ± 2,0
Calcio total (mg/dL)	9,2 ± 0,7	8,9 ± 0,6	9,3 ± 0,5
Calcio iónico (mmol/L)	1,05 ± 0,13	1,04 ± 0,09	1,05 ± 0,08
Potasio (mmol/L)	5,8 ± 0,8	5,5 ± 0,5	5,6 ± 0,8
Magnesio (mmol/L)	2,6 ± 0,3	2,5 ± 0,2	2,5 ± 0,4

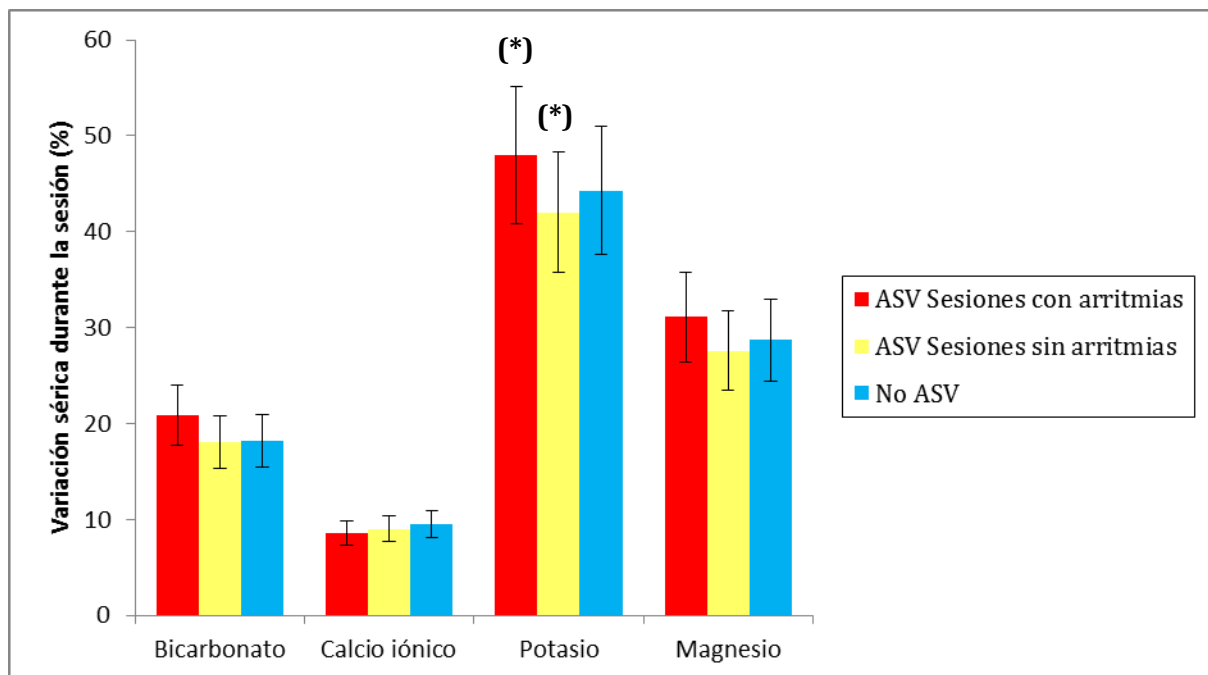
Tabla 17: Determinaciones analíticas postdiálisis en los diferentes grupos

	ASV	ASV	No ASV
	Sesiones con ASV	Sesiones sin ASV	
Bicarbonato (mmol/L)	26,6 ± 1,2	26,7 ± 1,6	26,8 ± 2,0
Calcio total (mg/dL)	10,2 ± 0,7	10,1 ± 0,6	10,4 ± 0,6
Calcio iónico (mmol/L)	1,16 ± 0,05	1,15 ± 0,07	1,17 ± 0,09
Potasio (mmol/L)	3,1 ± 0,2	3,2 ± 0,3	3,2 ± 0,4
Magnesio (mmol/L)	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,1	1,8 ± 0,2

No encontramos diferencias en los valores absolutos prediálisis ni postdiálisis cuando comparamos a los pacientes sin arritmias de los pacientes con ASV, tanto en las sesiones donde estas se evidenciaban como en las que no se presentaban.

Determinamos entonces las variaciones electrolíticas porcentuales en las sesiones, tanto de los pacientes con ASV (separando nuevamente las sesiones en las que habían sufrido arritmias de aquellas en las que no se habían registrado) y sin ASV (**figura 20**). La única diferencia significativa que se encontró fue un mayor descenso porcentual del potasio sérico en los pacientes que presentaban arritmias cuando comparábamos esta variación entre las sesiones en las que estas se registraban y aquellas en las que no se producían alteraciones del ritmo ($45,7 \pm 6,8 \%$ vs. $41,3 \pm 5,4 \%$; $p = 0,03$). Llama la atención que estos descensos del potasio sérico durante la hemodiálisis no eran diferentes de los que presentaban los pacientes sin ASV, sin que obviamente estos presentaran tales arritmias.

Figura 20: Variaciones electrolíticas séricas durante la hemodiálisis (%)



(*) Descenso porcentual de potasio en los pacientes con ASV, entre las sesiones en las que presentaban ASV y aquellas en las que no se registraban arritmias ($p = 0,03$).

Determinamos los valores de potasio sérico horario durante la hemodiálisis, no encontrando diferencias en estas variaciones entre los grupos (**figura 21**).

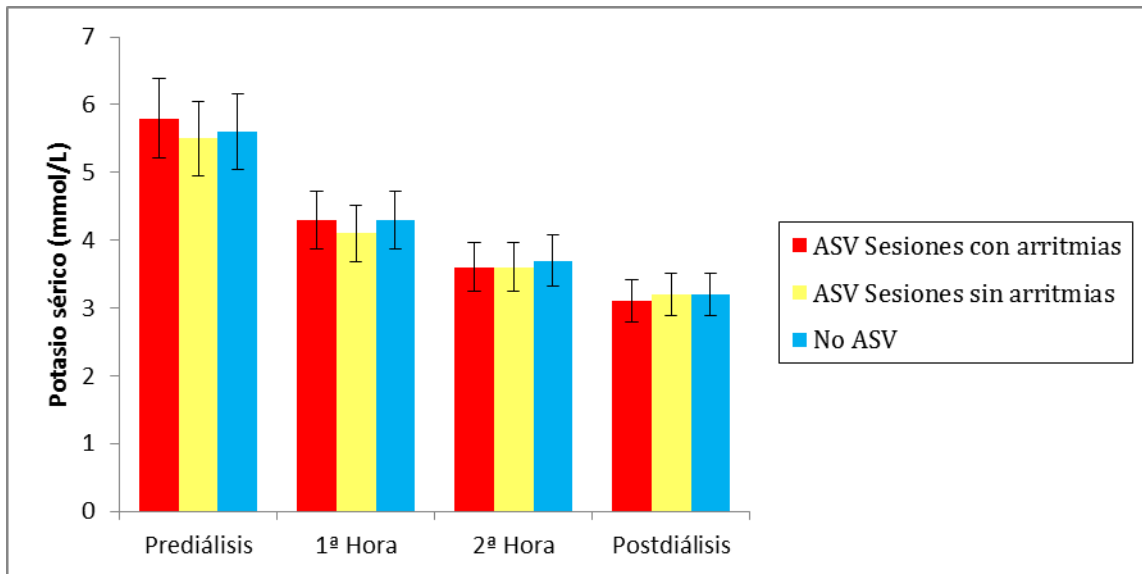


Figura 21: Concentraciones de potasio sérico durante la hemodiálisis en los diferentes grupos estudiados (mmol/L)

Trazamos por ello el ABC relativa al descenso porcentual del potasio intradiálisis para hallar el punto de corte de máxima especificidad y sensibilidad para el desarrollo de ASV.

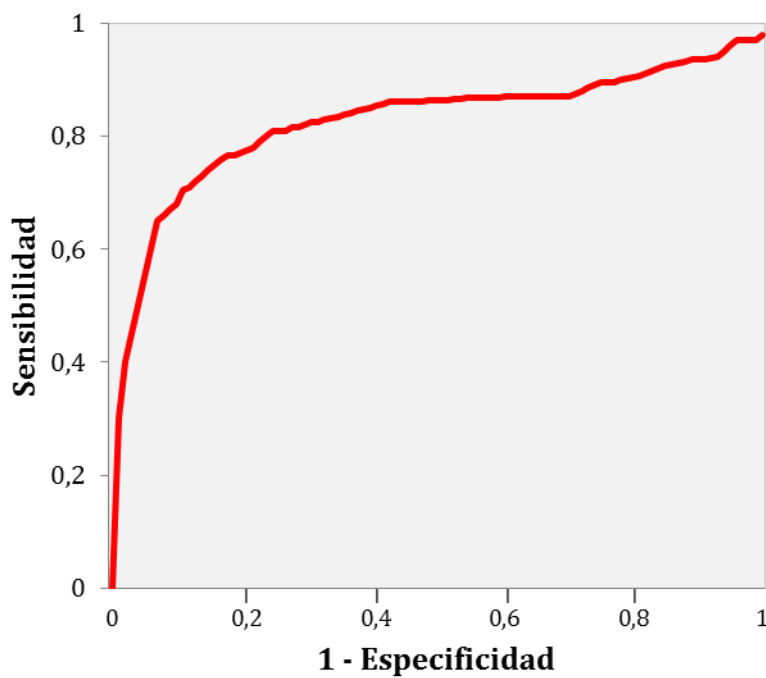


Figura 22: Área bajo la curva del descenso porcentual del potasio intradiálisis para el desarrollo de ASV (ABC = 0,831; $p < 0,0001$; Punto de corte: 45%)

En la **figura 22** se puede observar en la Curva ROC el ABC, obteniéndose como punto de corte crítico el 45 % de descenso de la kaliemia. Por su parte, los pacientes que no tuvieron ASV durante el estudio presentaban descensos porcentuales del potasio semejantes, no registrándose en ellos ninguna alteración del ritmo.

4.1.3.- FACTORES RELACIONADOS CON LAS ASV

Únicamente la edad, los antecedentes de fibrilación auricular paroxística, la PCR y la dilatación de la aurícula derecha se relacionaron de forma significativa en los análisis univariantes con la presencia de ASV. Estas variables fueron incluidas en un estudio de regresión logística. La edad (RR 1,04; p = 0,01) y la dilatación de la aurícula derecha en el ecocardiograma (RR 4,29; p = 0,01) fueron las únicas que finalmente se asociaron con el registro de las ASV (**tabla 18**).

Tabla 18: Regresión logística: factores relacionados con las ASV

VARIABLES	RR	95 % IC	p
Edad	1,04	1,00 – 1,08	0,015
Dilatación de la aurícula derecha	4,29	1,30 – 14,09	0,016
Antecedentes de fibrilación auricular	4,27	0,44 – 41,42	0,21
Log PCR	1,39	0,32 – 5,92	0,65

4.1.4.- CLÍNICA DE LAS ASV

Se registraron los signos y síntomas de los pacientes durante las sesiones de diálisis en las que se realizaron de Holter – ECG, así como el momento de la diálisis en el que la sintomatología hacía su presencia (**tabla 4**). Al estudiar los registros gráficos se analizó la coincidencia horaria de las arritmias con los síntomas, evidenciándose únicamente un cuadro de dolor torácico atípico en un paciente que presentó un

episodio de flutter auricular y que cedió espontáneamente, sin relación con la evolución de la arritmia. Debemos recordar que durante el dolor se realizó un ECG de 12 derivaciones que no mostró ninguna alteración.

Mención especial merecen los 3 casos de palpitaciones en los que en ningún caso se demostró alteración del ritmo cardiaco en el registro ECG.

Por su parte, todos los episodios de arritmias ventriculares fueron completamente asintomáticos, no registrándose ninguna alteración destacable durante las mismas.

No hallamos diferencias significativas en las cifras de tensión arterial ni en la incidencia de hipotensiones sintomáticas, que fueron del 21,0 % en los pacientes con ASV y del 12,8 % en el resto. Tampoco se evidenciaron diferencias en los sujetos que habían presentado ASV, comparando las 72 sesiones en las que se demostraron dichas arritmias frente a las 156 que cursaron sin alteraciones del ritmo.

4.2.- SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN

Los pacientes incluidos en el estudio fueron seguidos de forma prospectiva, después de la valoración inicial, durante 10 años. La media de seguimiento fue de $48,8 \pm 39,5$ meses, con una mediana de 40 meses (18 – 72), lo cual representa 313,13 pacientes – año de seguimiento.

Después de los 120 meses de estudio, de los 77 pacientes que lo iniciaron 15 habían sido trasplantados y 57 fallecieron. En la **figura 23** podemos observar cómo fue la patología cardiovascular la primera causa de muerte, justificando más de la mitad de las muertes. La muerte súbita cardíaca, a su vez, determinó el 30 % de los fallecimientos de este origen, seguida de la cardiopatía isquémica (23 %), la insuficiencia cardíaca (20 %) y el ictus (13 %).

Las enfermedades infecciosas fueron la segunda causa determinante del fallecimiento de los pacientes, seguidas de la patología oncológica.

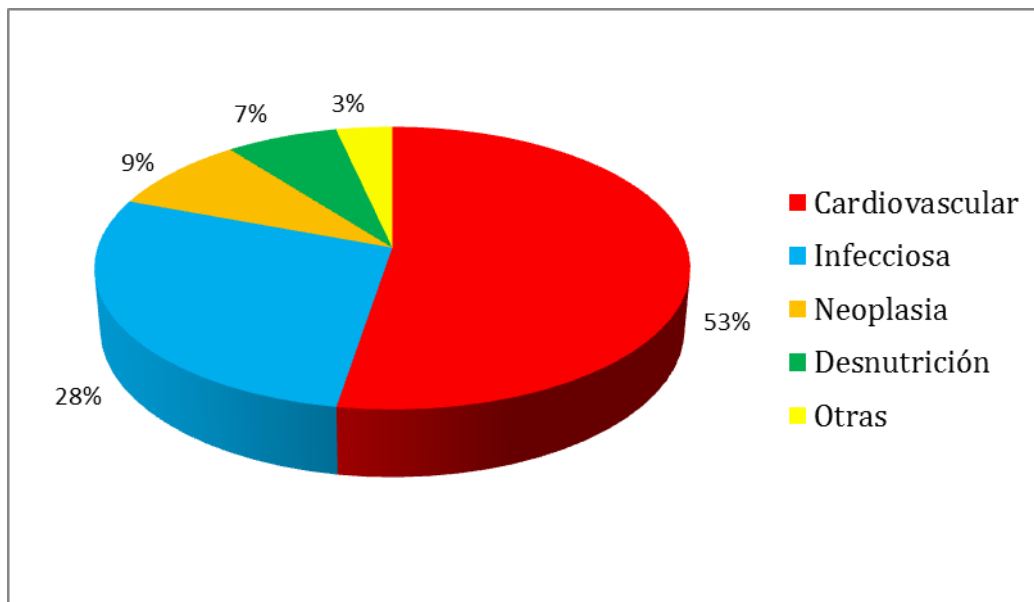


Figura 23: Causas de muerte en la población estudiada (%)

Analizaremos tanto la mortalidad global como los eventos cardiovasculares que se produjeron durante el periodo de seguimiento.

4.2.1.- MORTALIDAD GLOBAL

4.2.1.1.- CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Estudiamos las características de la población según su evolución, diferenciando los fallecidos de los que sobrevivieron a lo largo del estudio. Analizamos las principales variables demográficas, clínicas, analíticas, relacionadas con la hemodiálisis y las derivadas de los estudios cardiológicos realizados durante el reclutamiento.

4.2.1.1.1.- Variables demográficas y clínicas de la población

En la **tabla 19** podemos observar algunas de las diferencias demográficas entre los pacientes que murieron y los que sobrevivieron, siendo los primeros de mayor edad, y no encontrándose diferencias en la distribución por sexos ni etiologías de la ERCA.

Tabla 19: Características demográficas y clínicas en los pacientes vivos y fallecidos

	Vivos	Exitus	p
Edad (años)	41 ± 14	63 ± 11	0,001
Sexo (H/M)	12 / 8	30 / 27	NS
Tiempo en diálisis (meses)	46 ± 54	67 ± 68	NS
Causas de ERCA (%)			NS
Nefropatía diabética	15,0	24,6	
Glomerulonefritis	25,0	10,6	
Nefropatía tubulointersticial	30,0	19,3	
Enfermedad vascular renal	10,0	15,8	
Poliquistosis renal	10,0	0	
No filiada	5,0	14,1	
Otras	5,0	15,6	

Analizamos las diferentes comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular entre los pacientes vivos y fallecidos (**tabla 20**). La prevalencia de insuficiencia cardiaca entre estos últimos fue del 49 %, frente al 25 % de antecedentes de esta patología en quienes sobrevivieron, diferencias que no alcanzaron la significación estadística.

Donde sí encontramos amplias diferencias fue en el índice de comorbilidad de Charlson, superior entre quienes fallecieron, especialmente cuando lo corregimos por la edad.

Tabla 20: Comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular de los pacientes vivos y fallecidos

	Vivos	Exitus	p
Hipertensión arterial (%)	80,0	64,9	NS
Diabetes mellitus (%)	20,0	33,3	NS
Dislipemia (%)	50,0	26,3	NS
Tabaquismo (%)	50,0	49,1	NS
Índice de masa corporal (Kg/m²)	23,5 ± 3,9	25,5 ± 5,4	NS
Insuficiencia cardiaca (%)	25,0	49,1	0,06
Cardiopatía isquémica (%)	20,0	36,8	NS
Antecedentes de fibrilación auricular (%)	5,0	12,2	NS
Enfermedad vascular periférica (%)	15,0	29,8	NS
Ictus (%)	5,0	8,7	NS
EPOC (%)	5,0	24,5	NS
Índice de morbilidad de Charlson	4,20 ± 1,79	6,00 ± 2,79	0,009
Charlson modificado por la edad	3,37 ± 2,70	7,39 ± 2,68	0,001

En lo referente a los fármacos “cardioprotectores” indicados no hallamos diferencias en la utilización de estatinas (vivos 20,0 % vs. muertos 21,0 %), bloqueantes del sistema renina – angiotensina (15,0 % vs. 8,7) ni antiagregantes (25,0 % vs. 33,3 %). Los 3 pacientes que recibían anticoagulación oral fallecieron a lo largo del seguimiento, sin que en ningún caso se relacionara sus muertes con una complicación de esta medicación.

4.2.1.1.2.- Características de la hemodiálisis

Las principales características de la hemodiálisis en el momento del reclutamiento no fueron diferentes entre los pacientes, independientemente de su evolución a lo largo del estudio (**tabla 21**). Tanto la técnica, el tipo de membrana, la duración de las sesiones y el volumen ultrafiltrado fueron semejantes entre los grupos. Tampoco se objetivaron diferencias en los índices de diálisis utilizados.

Tabla 21: Características de la hemodiálisis de los pacientes vivos y fallecidos

	Vivos	Exitus	p
Membranas sintéticas (%)	80,0	75,4	NS
Técnicas convectivas (%)	20,0	29,8	NS
Duración de las sesiones (minutos)	214,5 ± 10,9	216,3 ± 12,3	NS
Kt/V Sargent y Gotch	1,12 ± 0,07	1,13 ± 0,08	NS
Kt/V Daugirdas 2^a generación	1,34 ± 0,09	1,35 ± 0,10	NS
Peso seco (Kg.)	62,2 ± 12,2	62,7 ± 12,7	NS
Volumen ultrafiltrado (L/sesión)	2,43 ± 0,92	2,06 ± 0,64	NS

La tolerancia a las sesiones no fue distinta entre los grupos. Se registraron un 10 % de cuadros de hipotensión arterial sintomática en el de supervivientes frente al 19 % en el de fallecidos (p = 0,34), siendo igualmente semejantes los valores de tensión arterial pre y postdiálisis entre los grupos (**tabla 22**).

Tabla 22: Valores de tensión arterial (mm Hg.) durante las sesiones de los pacientes vivos y fallecidos

	Vivos	Exitus	p
Tensión arterial sistólica basal	154 ± 11	149 ± 16	NS
Tensión arterial diastólica basal	78 ± 7	74 ± 9	NS
Tensión arterial sistólica final	133 ± 12	124 ± 21	NS
Tensión arterial diastólica final	70 ± 7	66 ± 9	NS

4.2.1.1.3.- Parámetros analíticos

En la **tabla 23** podemos observar cómo los pacientes que fallecieron durante el seguimiento presentaban menores valores de hemoglobina y hematocrito, a pesar de una mayor utilización de agentes estimulantes de la eritropoyesis. Aunque no se encontraron diferencias en los niveles de ferritina se evidenció una tendencia a que estos fueran más elevados entre los fallecidos.

Tabla 23: Parámetros relacionados con la anemia de los pacientes vivos y fallecidos

	Vivos	Exitus	p
Hemoglobina (g/dL)	11,4 ± 1,5	10,2 ± 1,4	0,002
Hematocrito (%)	34,9 ± 4,7	31,3 ± 4,3	0,003
Tratamiento con Eritropoyetina (%)	55,0	80,7	0,02
Dosis Eritropoyetina (U/semana*kg)	186 ± 93	211 ± 111	NS
IRE ((U/semana*kg)/Hb)	18,6 ± 10,1	22,7 ± 13,4	NS
Tratamiento con hierro intravenoso (%)	45,0	22,8	NS
Ferritina (mcg/L)	207 ± 109	319 ± 150	0,09

IRE = Índice de Resistencia de Eritropoyetina

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron en los parámetros relacionados con el metabolismo calcio – fósforo, ni tampoco en los tratamientos empleados (**tabla 24**).

Tabla 24: Metabolismo mineral en pacientes vivos y fallecidos

	Vivos	Exitus	p
Calcio (mg/dL)	9,2 ± 0,9	9,3 ± 0,7	NS
Fósforo (mg/dL)	5,7 ± 1,0	5,4 ± 1,2	NS
Calcio x Fósforo (mg²/dL²)	54,0 ± 14,5	51,5 ± 14,1	NS
PTH (pg/mL)	406 ± 384	403 ± 369	NS

El perfil lipídico de los pacientes fue semejante, independientemente de su evolución. Por su parte la albúmina sérica fue significativamente superior en los supervivientes, no así la prealbúmina que no mostró diferencias entre los grupos (**tabla 25**). Por último, la PCR, evaluada en su transformación logarítmica, fue notablemente superior entre los pacientes que murieron a lo largo del seguimiento (**tabla 25**).

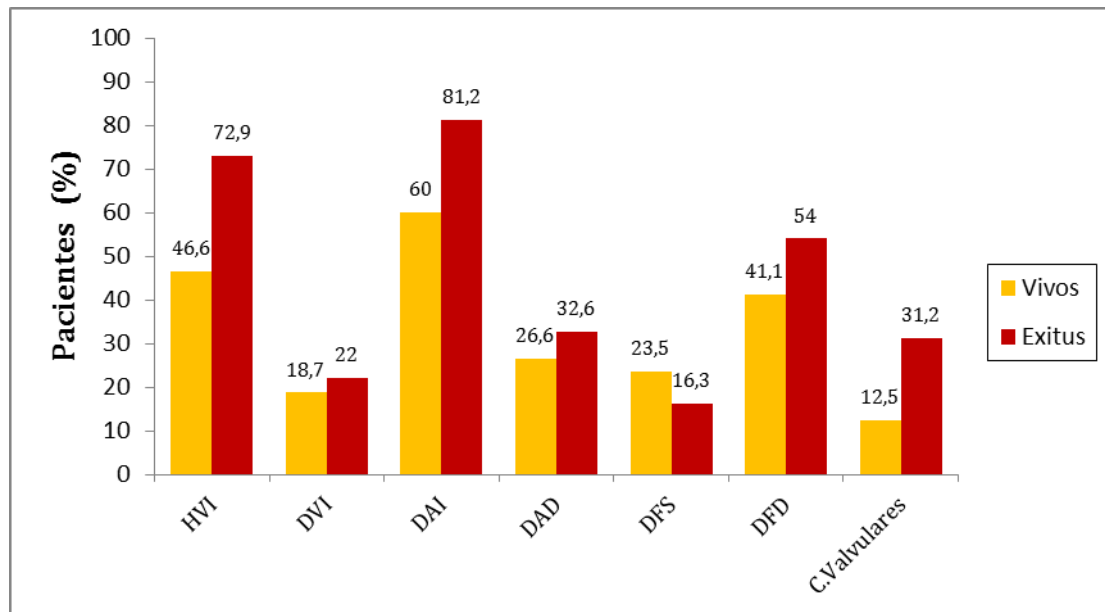
Tabla 25: Parámetros de nutrición e inflamación en pacientes vivos y fallecidos

	Vivos	Exitus	P
Colesterol total (mg/dL)	196,5 ± 37,5	178,9 ± 33,7	NS
Colesterol HDL (mg/dL)	43,8 ± 7,8	41,3 ± 7,2	NS
Colesterol LDL (mg/dL)	152,6 ± 30,3	137,5 ± 28,4	NS
Triglicéridos (mg/dL)	155,6 ± 58,0	130,4 ± 46,3	NS
Albúmina (g/dL)	3,9 ± 0,3	3,5 ± 0,6	0,02
Prealbúmina (mg/dL)	30,4 ± 3,1	28,3 ± 7,4	NS
Log PCR (mg/L)	0,17 ± 0,30	0,68 ± 0,33	0,001

4.2.1.1.4.- Registros ecocardiográficos

Los estudios ecocardiográficos no mostraban diferencias entre los grupos mostrados en la **figura 24**. La dilatación de la aurícula izquierda fue la alteración más frecuentemente encontrada en ambos grupos.

Figura 24: Hallazgos ecocardiográficos en pacientes vivos y fallecidos



HVI = Hipertrofia del ventrículo izquierdo; DVI: dilatación del ventrículo izquierdo; DAI: dilatación de la aurícula izquierda; DAD: dilatación de la aurícula derecha; DFS: disfunción sistólica; DFD: disfunción diastólica; C.Valvulares: calcificaciones valvulares.

La fracción de eyección de los pacientes vivos ($57,2 \pm 12,9$ %) fue semejante a la de los fallecidos ($61,3 \pm 13,1$ %). Tampoco se encontraron diferencias entre estos grupos en el IMVI ($145,0 \pm 55,2$ vs. $138,8 \pm 44,9$ g/m², respectivamente).

Los 3 pacientes con estudios normales fallecieron a lo largo del estudio.

4.2.1.1.5.- Registros Holter – ECG

El 86,8 % de los pacientes en los que se registró algún tipo de ASV durante las sesiones de hemodiálisis murió durante el seguimiento, frente al 61,5 % de fallecimientos a lo largo del seguimiento en el grupo sin ASV ($p = 0,01$).

Por otra parte el 20 % de los pacientes que sobrevivieron habían presentado algún tipo de arritmia ventricular, frente al 14 % de los que fallecieron (NS).

Los 4 pacientes que presentaron ASV y ventriculares durante las sesiones estudiadas fallecieron todos ellos a lo largo del seguimiento.

4.2.1.2.- FACTORES RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD

Con la finalidad de determinar los factores relacionados con la mortalidad desarrollamos un modelo de riesgos proporcionales de Cox para la mortalidad global. Se incluyeron aquellas variables que en los análisis univariantes habían presentado significación estadística o bien trascendencia clínica, atendiendo a los principios establecidos de la Epidemiología, ya descritos en la Metodología.

En la **tabla 26** podemos observar los resultados del modelo de Cox. La edad, el índice de Charlson, la PCR y la presencia de ASV en los registros Holter – ECG se asociaron a la mortalidad de los pacientes estudiados. Los valores de hemoglobina y albúmina, que en los análisis univariantes habían resultado significativos, quedaron anulados en el modelo de Cox al introducir la PCR.

Tabla 26: Modelo proporcional de Cox para la mortalidad global

Variables	HR	95 % IC	P
Edad	1,02	1,00 – 1,05	0,04
Índice de Charlson	1,16	1,05 – 1,27	0,003
Hemoglobina	0,84	0,67 – 1,04	0,11
Log PCR	2,59	1,09 – 6,15	0,03
Albúmina	1,20	0,65 – 2,22	0,54
ASV	2,00	1,10 – 3,63	0,02

Analizaremos a continuación con más detalle la relación entre la existencia de las ASV registradas en el estudio Holter – ECG y la mortalidad de los pacientes estudiados.

4.2.1.3.- MORTALIDAD GLOBAL Y ASV

A lo largo de los 10 años de estudio, fallecieron el 86,8 % de los pacientes que habían presentado ASV durante las sesiones en las que se llevaron a cabo registros Holter – ECG, frente al 61,5 % de los que estuvieron libres de estas arritmias.

La mediana de supervivencia fue de 68 meses para los pacientes sin ASV y 28 meses para los pacientes con ASV. La media de seguimiento de los pacientes con ASV fue de $37,3 \pm 29,9$ meses (118,1 pacientes – año) frente a $59,9 \pm 44,7$ meses (194,6 pacientes – año) en la población que no había sufrido estas alteraciones del ritmo ($p = 0,01$).

Llevamos a cabo curvas de Kaplan – Meier analizando la evolución de la población estudiada en función de la presencia o ausencia de ASV en los registros (**figura 25**). Se realizó el test de Log – Rank (Mantel – Cox) que mostró significativas diferencias entre los grupos (Log – Rank 12,45; $p = 0,001$).

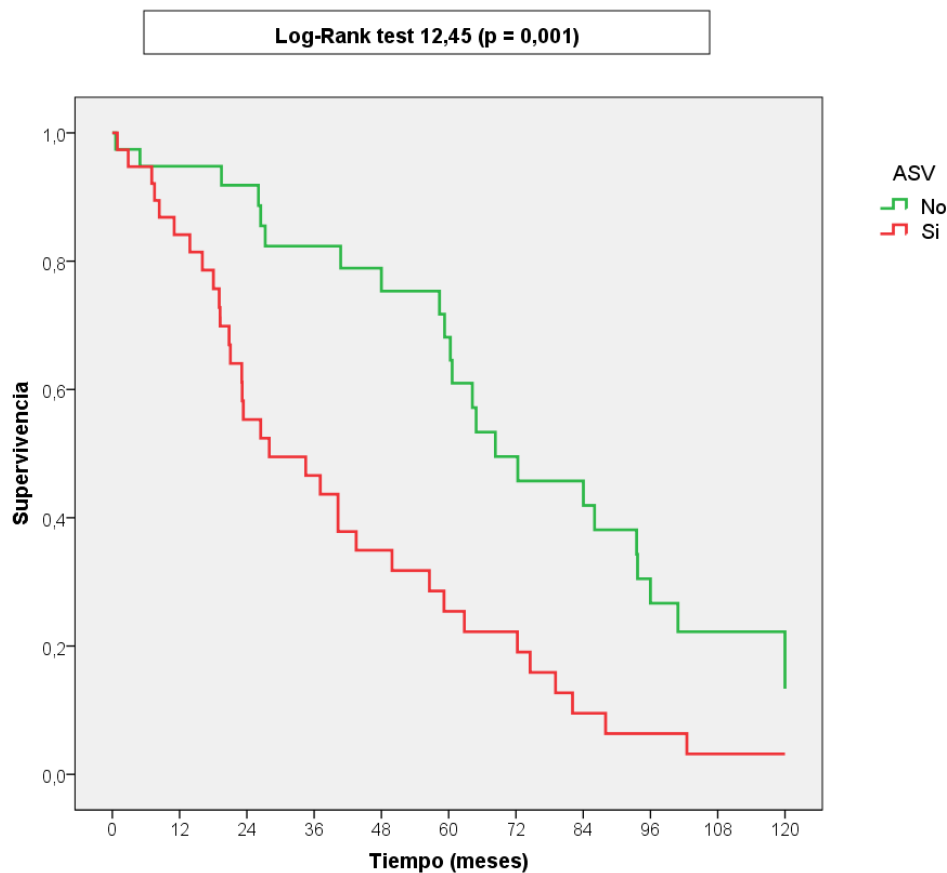


Figura 25: Mortalidad global: curvas de Kaplan – Meier

En los 2 primeros años de seguimiento se encontraron las principales diferencias. Quince pacientes con ASV fallecieron (39,4 %), frente a únicamente tres en el grupo que no había presentado estas arritmias (7,6 %). Podemos apreciar cómo entre los 24 y los 30 meses las pendientes de las curvas de Kaplan – Meier de los 2 grupos se igualan, siendo desde ese momento la evolución semejante entre ambas poblaciones.

4.2.1.4.- MORTALIDAD CARDIOVASCULAR Y ASV

Cuando se estudiaron las causas de muerte en los pacientes que habían sufrido ASV y en aquellos libres de estos eventos durante los registros Holter – ECG encontramos significativas diferencias (**figura 26**).

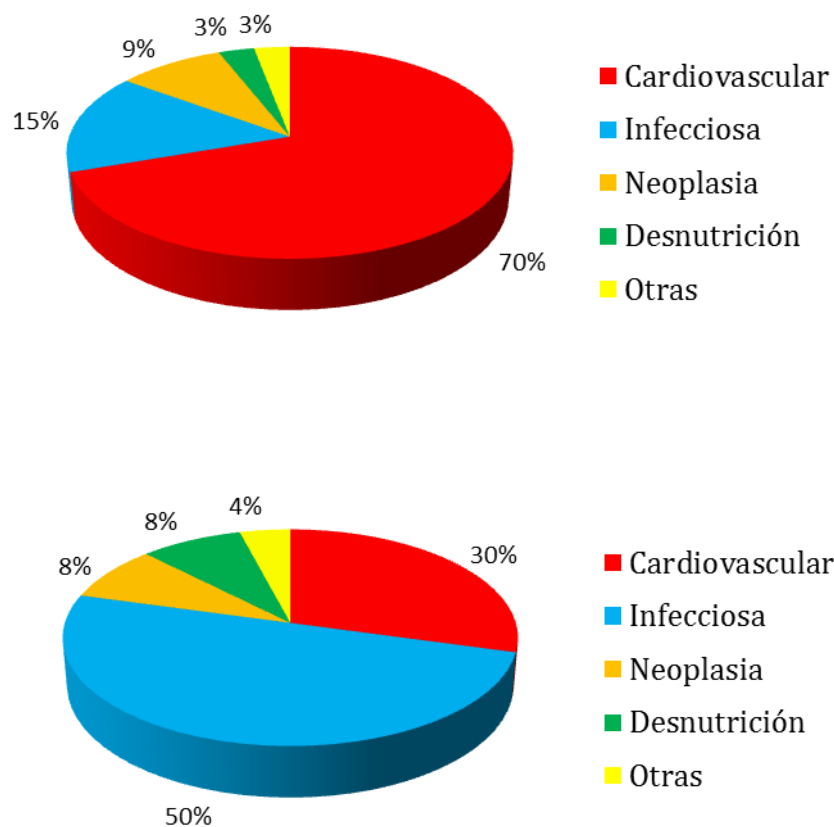
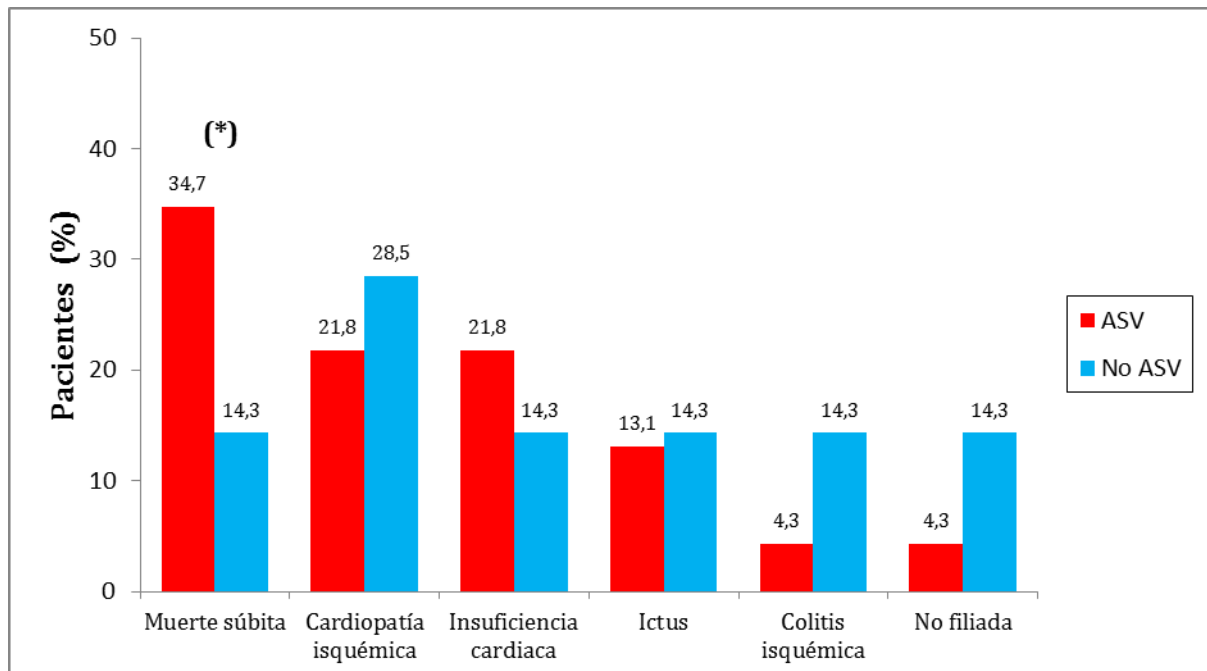


Figura 26: Causas de muerte (%) en los pacientes con ASV (gráfico superior) y sin ASV (gráfico inferior)

La patología cardiovascular constituyó la primera causa de fallecimiento entre los pacientes con ASV, mientras que entre los que no habían presentado alteraciones del ritmo cardiaco durante las sesiones de hemodiálisis fueron las causas infecciosas las que se objetivaron con mayor frecuencia ($p = 0,02$).

Dentro de las causas cardiovasculares la muerte súbita cardiaca fue la entidad más frecuente entre los pacientes que habían presentado ASV y la cardiopatía isquémica en el resto (**figura 27**).

Figura 27: Causas de muerte cardiovascular en función de la presencia de ASV (%)



(*) $p = 0,01$. Resto no diferencias significativas.

En toda la serie fueron 9 los pacientes que fallecieron como consecuencia de episodios de muerte súbita cardiaca, de ellos 8 (88,8 %) habían presentado ASV silentes durante las sesiones de hemodiálisis monitorizadas. Ninguno de ellos había presentado arritmias ventriculares en estas sesiones.

En ambos grupos se registró un fallecimiento cuya causa no pudo precisarse, pero cuyas características planteó un origen cardiovascular.

Diseñamos las curvas de Kaplan – Meier para la mortalidad cardiovascular, en función de la presencia o ausencia de ASV en los registros (**figura 28**), pudiendo observarse una muy diferente evolución entre los grupos. Se realizó el test de Log – Rank (Mantel – Cox) que confirmó las significativas diferencias (Log – Rank 7,36; $p = 0,007$). Podemos comprobar por tanto cómo la presencia de ASV silentes durante las sesiones de hemodiálisis se asoció a un incremento en la mortalidad cardiovascular de los pacientes estudiados.

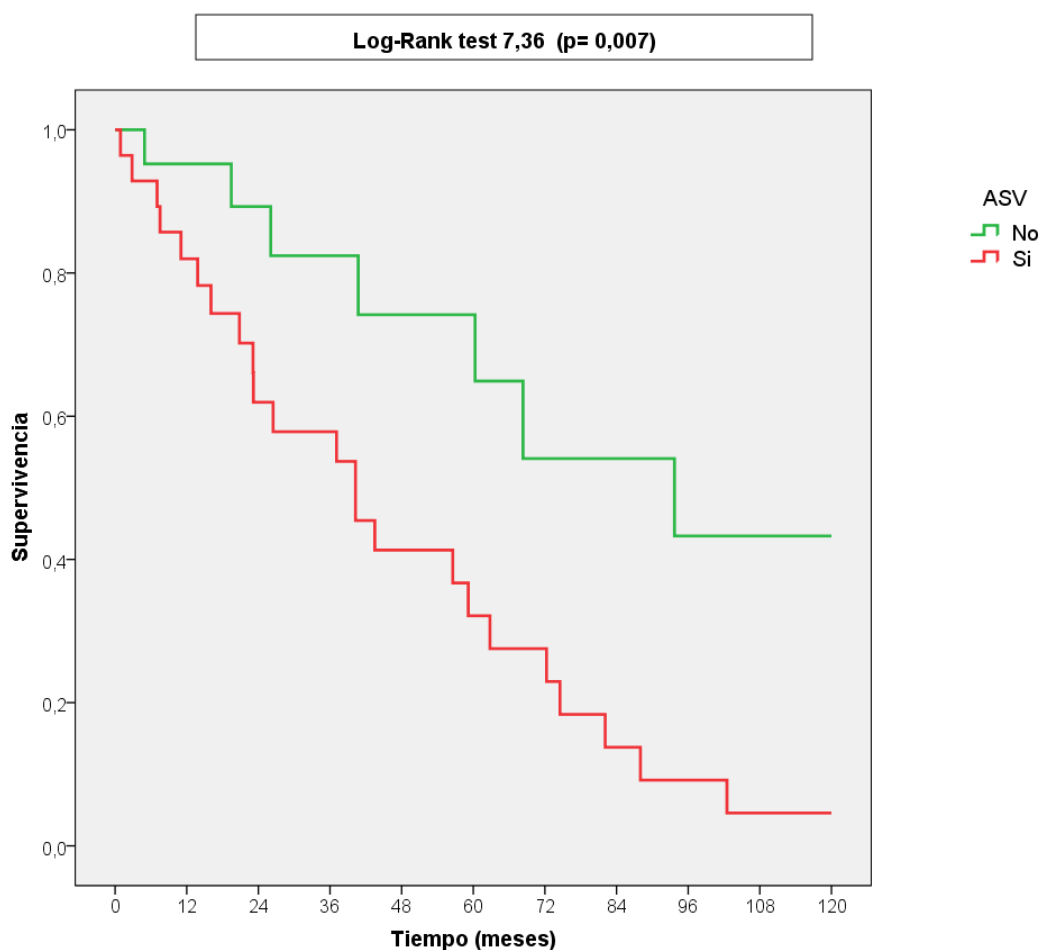


Figura 28: Mortalidad cardiovascular: curvas de Kaplan – Meier

Analizamos los diferentes factores demográficos, clínicos y analíticos relacionados con la mortalidad cardiovascular (**tabla 27**).

Tabla 27: Características demográficas, clínicas y analíticas de los pacientes vivos y los fallecidos por causas cardiovasculares

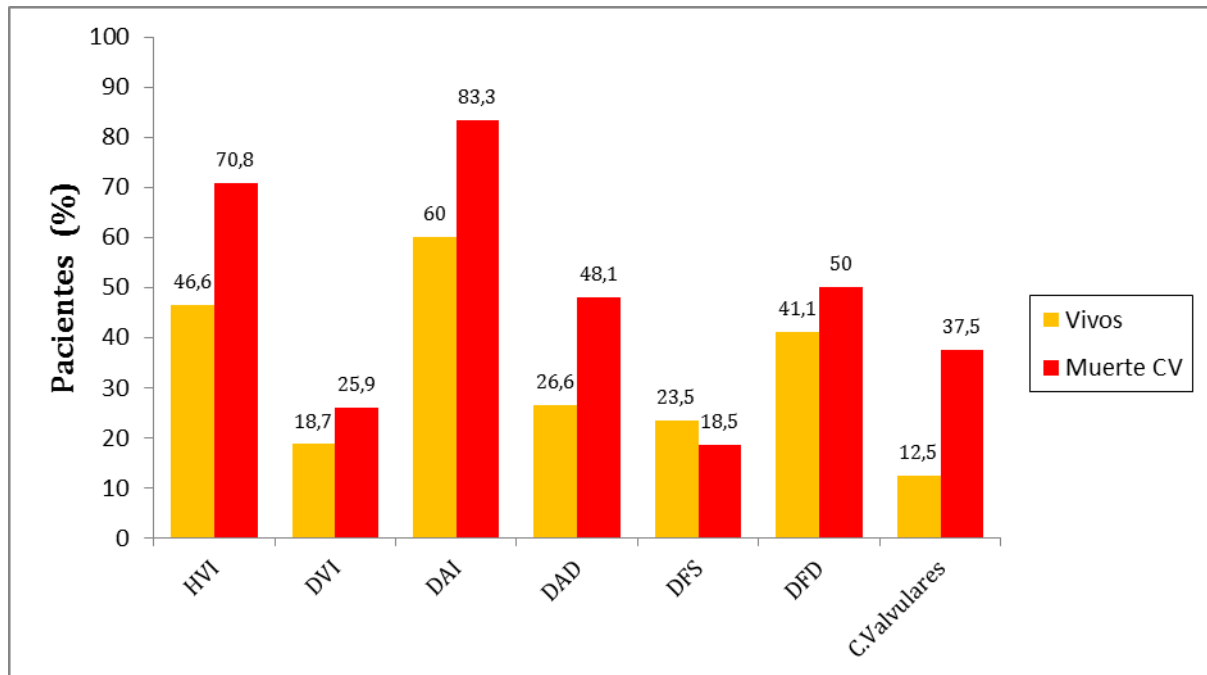
	Vivos	Muerte CV	p
Edad (años)	41 ± 14	63 ± 11	0,001
Sexo (H/M)	12 / 8	18 / 12	NS
Tiempo en diálisis (meses)	46 ± 54	68 ± 69	NS
Hipertensión arterial (%)	80,0	66,6	NS
Diabetes mellitus (%)	20,0	30,0	NS
Dislipemia (%)	50,0	40,0	NS
Cardiopatía isquémica (%)	20,0	43,3	NS
Enfermedad vascular periférica (%)	15,0	36,6	NS
Índice de morbilidad de Charlson	4,20 ± 1,79	5,93 ± 2,37	0,01
Hemoglobina (g/dL)	11,4 ± 1,5	10,2 ± 1,5	0,01
IRE ((U/semana*kg)/Hb)	18,6 ± 10,1	24,0 ± 14,5	NS
Ferritina (mcg/L)	207 ± 109	268 ± 87	NS
PTH (pg/mL)	406 ± 384	429 ± 382	NS
Albúmina (g/dL)	3,9 ± 0,3	3,7 ± 0,3	NS
Log PCR (mg/L)	0,17 ± 0,30	0,62 ± 0,29	0,001

Los pacientes fallecidos tenían mayor edad, no encontrándose diferencias en la distribución de sexos, ni la enfermedad renal primaria. Otros factores asociados a la mortalidad cardiovascular fueron un mayor índice de comorbilidad de Charlson, menor hemoglobina y mayor PCR.

Desde el punto de vista ecocardiográfico los grupos eran semejantes (**figura 29**). Aunque la prevalencia de alteraciones morfológicas y funcionales cardíacas era más

llamativa entre los pacientes fallecidos de patología cardiovascular en ningún caso se alcanzó la significación estadística.

Figura 29: Resultados ecocardiográficos de los pacientes vivos y los fallecidos por causas cardiovasculares



HVI = Hipertrofia del ventrículo izquierdo; DVI: dilatación del ventrículo izquierdo; DAI: dilatación de la aurícula izquierda; DAD: dilatación de la aurícula derecha; DFS: disfunción sistólica; DFD: disfunción diastólica; C.Valvulares: calcificaciones valvulares.

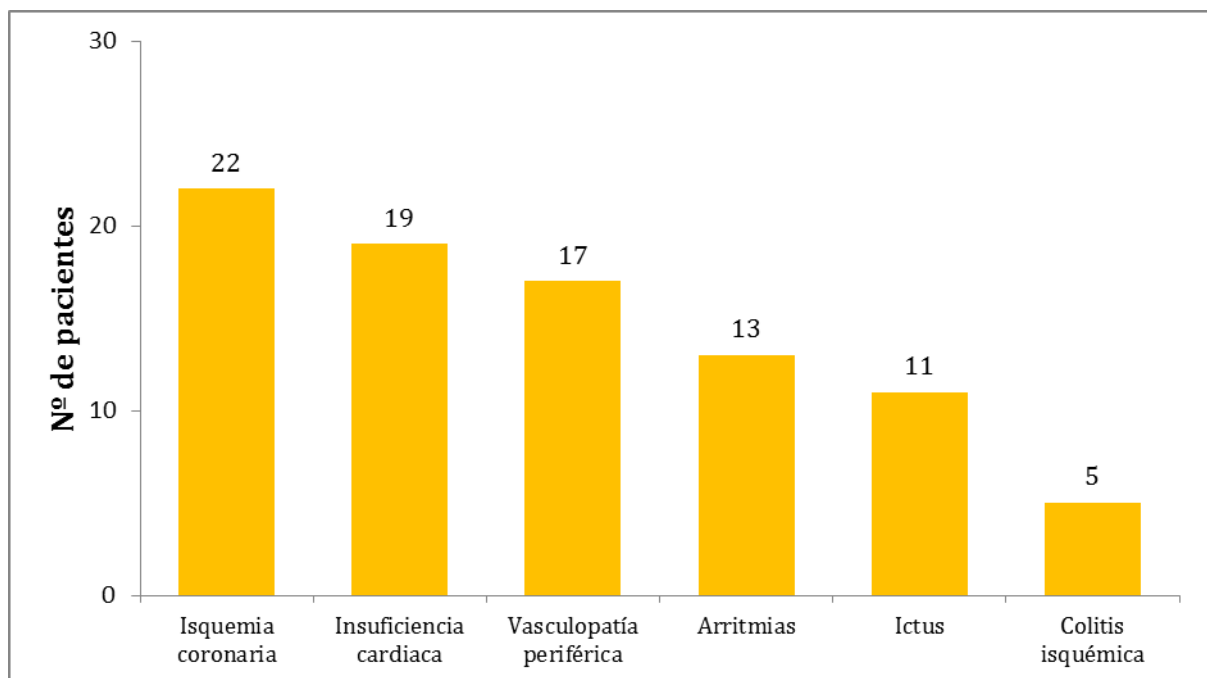
Se calcularon las razones de riesgos (Hazard Ratio) derivadas del análisis de regresión de Cox para la mortalidad cardiovascular, analizando el papel de las ASV. Diseñamos un modelo ajustado con aquellas variables que en los análisis univariantes habían presentado significación estadística o bien tuvieran demostrada trascendencia clínica (edad, sexo, índice de Charlson, PCR, albúmina y hemoglobina).

La presencia de ASV se asoció a un elevado riesgo de mortalidad cardiovascular (HR = 4,39; Intervalo de confianza del 95 % = 1,72 - 11,19; p = 0,002), ajustada por las principales variables de trascendencia clínica.

4.2.2.- EVENTOS CARDIOVASCULARES NO MORTALES

A lo largo de los 10 años de seguimiento se registraron 81 eventos cardiovasculares no fatales, repartidos en 47 pacientes (61,0 % de la población estudiada). En la **figura 30** podemos ver los diferentes eventos registrados, siendo la isquemia coronaria el más frecuente, seguido de la insuficiencia cardiaca y la patología vascular periférica. Doce pacientes presentaron algún tipo de arritmia durante el estudio, algo que analizaremos de forma independiente posteriormente.

Figura 30: Eventos cardiovasculares no fatales



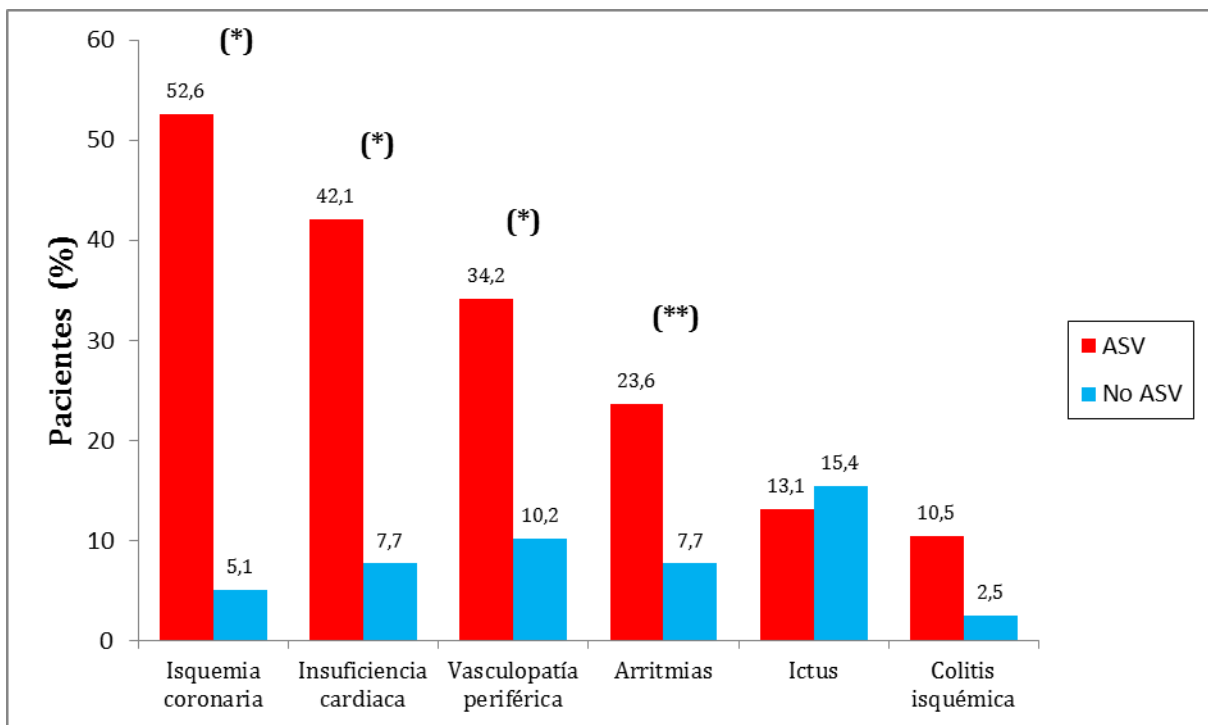
En lo referente a los ictus, acontecidos en 11 sujetos, predominaron los isquémicos (72,7 %), frente a los hemorrágicos. Señalar que 1 de estos últimos tuvo un antecedente traumático previo al sangrado.

Por último, se registraron los cuadros de colitis isquémica no oclusiva, por su frecuencia y especiales características entre los pacientes en hemodiálisis. En nuestra serie fueron 5 los pacientes que presentaron esta patología abdominal.

Analizamos la relación entre las ASV, registradas mediante los Holter – ECG del periodo de reclutamiento, y los eventos no fatales. Tal y como podemos observar en

la **figura 31** estos fueron más frecuentes entre los paciente con arritmias, siendo especialmente llamativas las diferencias en la incidencia de isquemia miocárdica e insuficiencia cardiaca. No se encontraron diferencias en la frecuencia de ictus entre los grupos.

Figura 31: Eventos cardiovasculares no fatales atendiendo a la presencia de ASV



(*) $p < 0,01$; (**) $p < 0,05$.

Diseñamos las curvas de Kaplan – Meier diferenciando a los pacientes con ASV y sin ASV, estableciendo 2 modelos. En el primero de ellos (modelo A) incluimos todos los eventos cardiovasculares referidos en la **figura 30**. En el segundo modelo (modelo B) excluimos todas las arritmias objetivadas en el seguimiento como eventos, para evitar de esa manera el sesgo que su inclusión pudiera ocasionar. Precisamente estos eventos se analizarán más adelante, de forma independiente, en el apartado 4.2.2.1.

En el modelo A (**figura 32**) se pudo observar una muy diferente evolución entre los grupos, confirmándose mediante el test de Log - Rank las diferencias significativas (Log - Rank 26,96; $p = 0,001$).

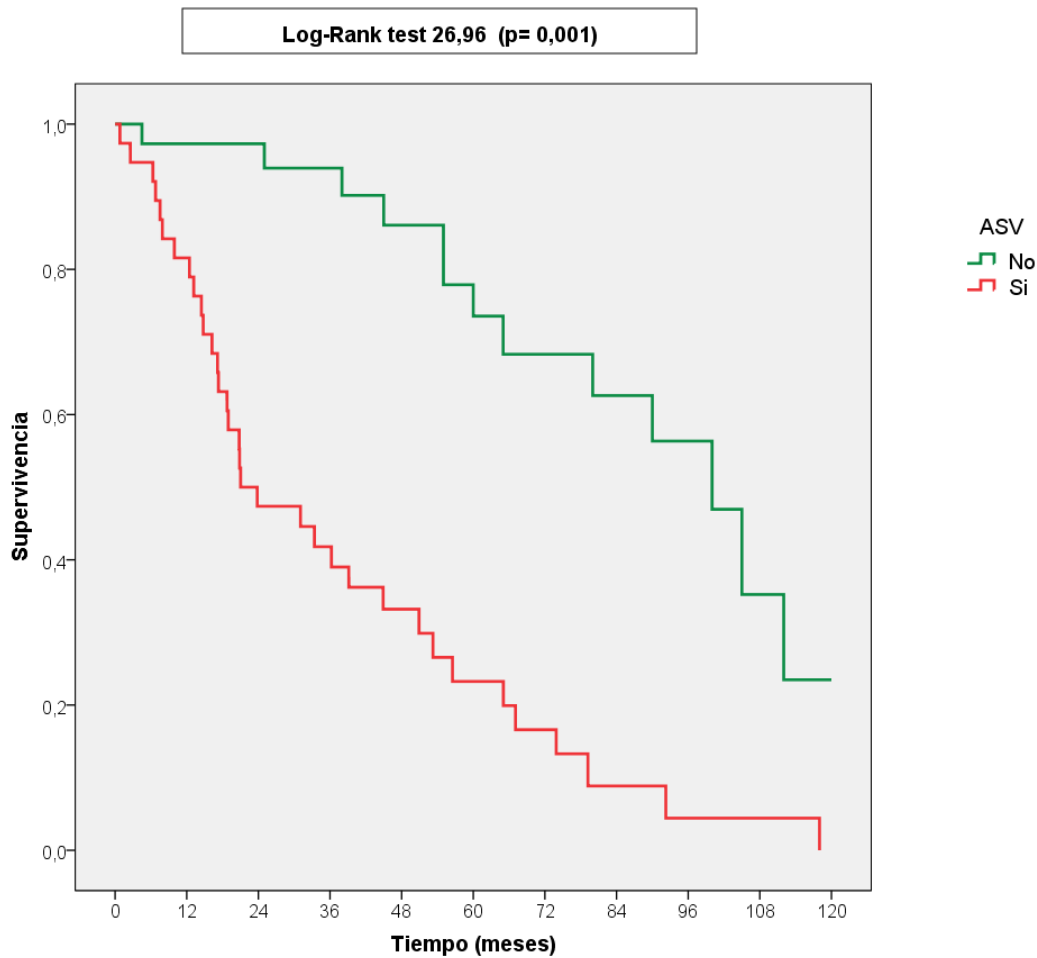


Figura 32: Eventos cardiovasculares en pacientes con y sin ASV: curvas de Kaplan - Meier

Cuando eliminamos las arritmias acontecidas durante el seguimiento como eventos no fatales (modelo B) la evolución entre los grupos mostró nuevamente un peor pronóstico para los pacientes con ASV durante el reclutamiento, como es evidente en las curvas de Kaplan - Meier correspondientes (**figura 33**). En este modelo el test de

Log – Rank mostró igualmente diferencias muy significativas (Log – Rank 22,36; $p = 0,001$).

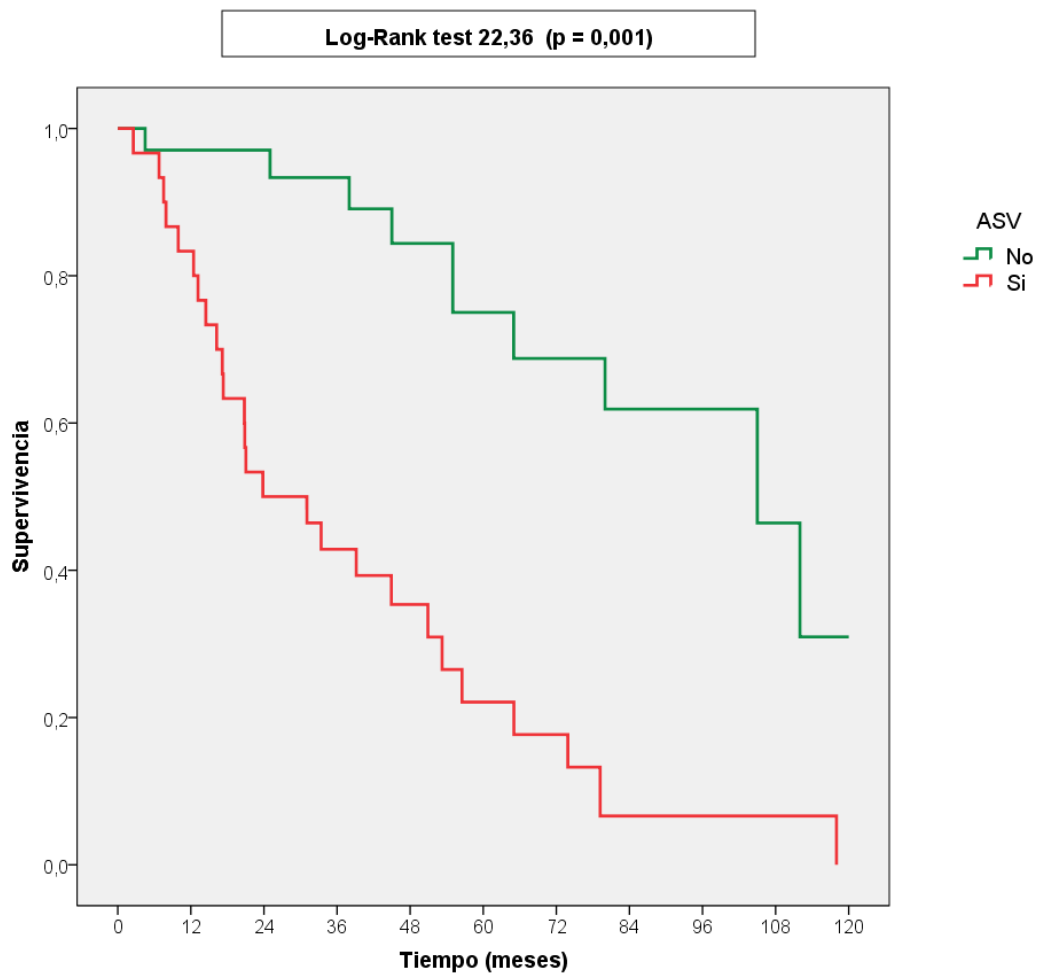


Figura 33: Eventos cardiovasculares (excluyendo las arritmias durante el seguimiento) en pacientes con y sin ASV: curvas de Kaplan – Meier

Finalmente, desarrollamos un modelo de riesgos proporcionales de Cox, analizando el papel de las ASV sobre los eventos cardiovasculares no fatales habidos en el seguimiento, ajustado para la edad, sexo, comorbilidad (índice de Charlson), PCR, albúmina y hemoglobina.

La existencia de ASV en los registros Holter, llevados a cabo en el periodo de reclutamiento, se relacionó de forma significativa con la presencia de eventos cardiovasculares no fatales (HR = 4,32; Intervalo de confianza del 95 % = 2,11 – 8,83; $p = 0,001$), ajustada por las principales variables de trascendencia clínica.

4.2.2.1. - ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES DURANTE EL SEGUIMIENTO

De forma independiente analizamos las diferentes alteraciones del ritmo no mortales que presentaron los pacientes durante el seguimiento. Estas fueron evidenciadas en 13 pacientes, lo que constituyó un 16,8 % de la población estudiada. En 11 casos se registraron ASV, tratándose en todos los casos de fibrilaciones auriculares. Se registraron un total de 18 episodios de fibrilación auricular paroxística con repercusión clínica. La mitad revirtieron espontáneamente, 6 tras perfusión de amiodarona y los 3 restantes después de tratamiento con digoxina.

A lo largo del seguimiento 7 de ellos evolucionaron a fibrilación auricular permanente.

El resto de las arritmias evidenciadas en el seguimiento fueron un episodio de taquicardia ventricular sostenida, con deterioro hemodinámico, que se resolvió con cardioversión eléctrica y un bloqueo auriculoventricular completo que requirió implantación de un marcapasos permanente.

Analizamos las principales características demográficas y clínicas de los 11 pacientes que presentaron ASV sintomáticas a lo largo del seguimiento (**tabla 28**). Con las limitaciones del tamaño muestral podemos ver que se trataba de una población con un prolongado tiempo en diálisis, superior incluso a los 7 años. Su notable comorbilidad queda reflejada en un elevado índice de Charlson.

Tabla 28: Características generales de los pacientes con ASV en el seguimiento

Edad (años)	65 ± 8
Sexo (Hombres / Mujeres)	6 / 5
Tiempo en diálisis (meses)	87 ± 74
Hipertensión arterial (%)	63,3
Diabetes mellitus (%)	18,1
Cardiopatía isquémica (%)	54,5
Índice de Charlson	5,27 ± 2,97

Entre las causas de enfermedad renal primaria predominaba la patología tubulointersticial (36,3 %), seguida de la nefropatía diabética (18,1 %).

En lo referente a los parámetros analíticos examinados poco diferían estos de los del resto de población incluida en el estudio (**tabla 29**).

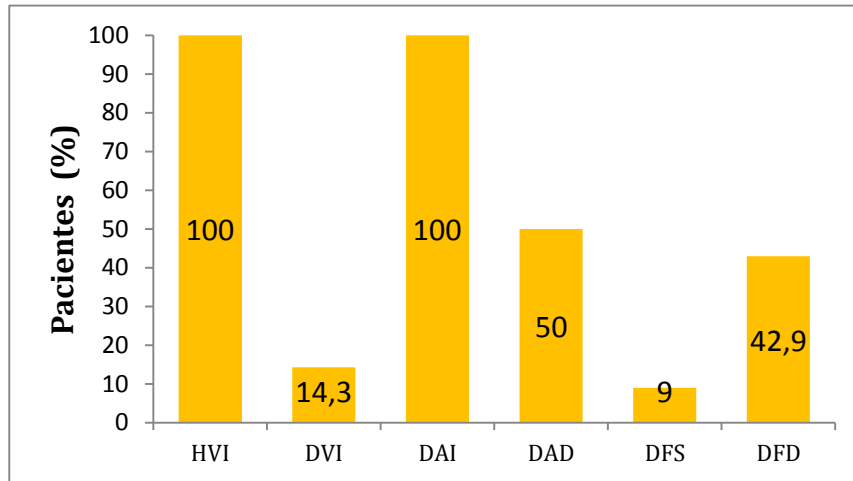
Tabla 29: Parámetros analíticos de los pacientes con ASV en el seguimiento

Hemoglobina (g/dL)	10,8 ± 1,7
PTH (pg/mL)	218,3 ± 161,0
Colesterol total (mg/dL)	182,6 ± 22,7
Albúmina (g/dL)	3,6 ± 0,3
PCR (mg/L)*	4,14 (2,79 – 9,36)

* Mediana y rango intercuartílico

Entre los hallazgos cardiológicos más significativos debe recalarse que todos fueron diagnosticados mediante ecocardiografía de HVI y de dilatación de la aurícula izquierda (**figura 34**). Ningún paciente presentaba un ecocardiograma normal.

Figura 34: Resultados ecocardiográficos de los pacientes con ASV sintomáticas durante el seguimiento (%)



HVI = Hipertrofia del ventrículo izquierdo; DVI: dilatación del ventrículo izquierdo; DAI: dilatación de la aurícula izquierda; DAD: dilatación de la aurícula derecha; DFS: disfunción sistólica; DFD: disfunción diastólica.

Uno de los aspectos más destacables para la finalidad de nuestro estudio fue la elevada frecuencia de ASV silentes, demostradas en los Holter – ECG, entre los pacientes que posteriormente desarrollaron ASV clínicas durante los 10 años de seguimiento.

El 90,9 % de los pacientes con arritmias sintomáticas, es decir 10 de los 11, tuvieron episodios de ASV, autolimitados y carentes de síntomas, durante la fase de reclutamiento, únicamente demostradas mediante los registros de ECG continuo que se llevaron a cabo en las sesiones de hemodiálisis.

Mediante un modelo de Cox estimamos la razón de riesgo (HR) de los pacientes con ASV silentes (evidenciadas en el Holter – ECG) de presentar ASV clínicas a lo largo del tiempo, demostrándose que, ajustado el modelo por la edad, las primeras eran potentes predictores de las ASV sintomáticas (HR 17,7; intervalo de confianza del 95 %: 2,1 – 149,2; $p = 0,008$) e incluso de fibrilación auricular permanente (HR 11,1; intervalo de confianza del 95 %: 1,1 – 104,1; $p = 0,03$).

Finalmente, mencionar que todos los pacientes con ASV clínicas sufrieron a lo largo del estudio eventos cardiovasculares, excluyéndose obviamente como tales las propias arritmias, y todos menos uno fallecieron (90,9 %).

Capítulo 5.- DISCUSIÓN

5.1.- POBLACIÓN

La patología cardiovascular constituye la primera causa de muerte en la población diagnosticada de ERCA en programa de hemodiálisis ^{1-7, 9}. La tasa de mortalidad cardiovascular ajustada a la edad es entre 10 y 100 veces mayor que en la población general ¹⁸². La muerte súbita y cardiopatía isquémica son las dos entidades responsables de un mayor número de fallecimientos en estos pacientes ^{11,12}.

En los últimos años, el cambio del perfil de la población en hemodiálisis permite explicar la elevada susceptibilidad de estos al desarrollo de eventos cardiovasculares no fatales o mortales. La inclusión de un mayor número de pacientes de edad avanzada, diabéticos y con patología vascular asociada ha contrarrestado los beneficios esperados por los avances en el campo de la diálisis. De esta manera la mortalidad global no ha variado significativamente ^{2,8-10}.

Una de estas entidades, a la que probablemente no se ha dedicado en la literatura la importancia que merece, son las alteraciones del ritmo cardiaco. Por sí solas determinan cerca del 5 % de las muertes en diálisis, porcentaje equiparable al causado por el cáncer ². Sin embargo, este porcentaje se encuentra infraestimado, por cuanto la mayor parte de los fallecimientos acaecidos como consecuencia de la muerte súbita tienen un origen arritmogénico.

Las ASV, especialmente la fibrilación auricular, constituyen las alteraciones sostenidas del ritmo cardiaco más frecuentes entre la población general y específicamente en los pacientes en hemodiálisis ¹⁸³. La fibrilación auricular se asocia con un riesgo aumentado de ictus, insuficiencia cardiaca y muerte ^{173,174}. Su creciente incidencia y prevalencia determina que se haya convertido en un auténtico problema de salud pública en nuestros días, siendo predecible que lo sea aún más en los próximos años, debido fundamentalmente al envejecimiento de la población ^{64,150}.

Los estudios sobre esta patología en la población en hemodiálisis son escasos, fundamentalmente descriptivos y caracterizados por una heterogénea metodología, lo que permite explicar las amplias diferencias que encontramos entre ellos. La

diversidad de los sujetos incluidos, los diferentes procedimientos empleados para el diagnóstico de las arritmias, o incluso la definición de las mismas, nos hacen entender prevalencias tan dispares, que varían entre el 2 y el 27 %.

5.1.1.- CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

5.1.1.1.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Se incluyeron finalmente 77 pacientes en ritmo sinusal, sin tratamiento antiarrítmico ni alteraciones que pudieran justificar arritmias secundarias.

La **mediana de edad** fue de 62 años, destacando que el 40 % tenían edades superiores a los 65 años, datos semejantes a los encontrados en series similares de la época en la que se inició el estudio ^{70, 82}. Fue especialmente llamativo el prolongado **tiempo en tratamiento sustitutivo**, con un escaso porcentaje de pacientes con trasplantes renales previos, indicadores indirectos de la elevada comorbilidad de la población estudiada. Debemos recordar la estrecha relación entre las alteraciones cardiacas y el tiempo de permanencia en diálisis ⁵⁵.

En lo que se refiere a la **etiología de la ERCA** la distribución de causas no difirió de series semejantes contemporáneas, siendo la nefropatía diabética una de las entidades más frecuentemente registradas (22,1 %) ⁷⁸. La nefropatía vascular, ligada igualmente a una notoria comorbilidad cardiovascular, supuso en el presente estudio el 14,3 % de las causas de ERCA.

Uno de los datos más llamativos de nuestra población, ya mencionado, fue su destacable **comorbilidad**, tal y como se pudo observar al calcular el índice de Charlson. Este, cuya validez ha sido respaldada por numerosos trabajos, ha sido ampliamente utilizado como variable de ajuste en diferentes modelos pronósticos ¹⁸⁴. Encontramos un índice medio superior a 5, y por encima de 6 al ajustarlo para la edad, valores que, atendiendo a los trabajos iniciales en los que se relacionó el índice con la mortalidad, implicarían un riesgo de mortalidad superior al 50 % al año, lo que nos da una idea del perfil de nuestra población.

5.1.1.2.- CARACTERÍSTICAS DE LA HEMODIÁLISIS

Poco se parecen estas características a las actuales, con una notable disminución, o incluso eliminación de membranas celulósicas, mayor implementación de hemodiálisis de alta eficiencia y técnicas convectivas, así como un incremento en la frecuencia de las sesiones o la duración de las mismas, que se situaba en torno a las tres horas y media. Siempre se buscó como objetivo la consecución de una diálisis adecuada, tanto desde el punto de vista clínico como cinético, atendiendo a las recomendaciones propias del momento del inicio del estudio, hace más de una década.

Todos los pacientes sometidos a técnicas de hemodiálisis, estándar o de alta eficacia, presentaban un baño de diálisis de composición semejante, que mantuvieron durante las sesiones en las que se llevaron a cabo los registros Holter – ECG. Se quiso así homogeneizar la muestra, con concentraciones electrolíticas constantes.

La tolerancia de la diálisis debe considerarse buena, especialmente teniendo en cuenta las características de la población incluida en nuestra Unidad. Únicamente en 15 de las 462 sesiones (3,2 %) en las que se realizaron los registros Holter – ECG los pacientes refirieron sintomatología al personal sanitario que les atendía. En todos los casos, incluyendo 3 episodios de palpitaciones, se realizó un ECG de 12 derivaciones no demostrándose cambios electrocardiográficos en ninguno de ellos. Podríamos concluir por tanto la ausencia durante el estudio de arritmias sintomáticas intradiálisis, o cuanto menos detectables por un ECG convencional.

5.1.1.3.- PARÁMETROS ANALÍTICOS

Los parámetros analíticos, a nivel de anemia, metabolismo mineral, nutrición e inflamación, son reflejo de dos características de nuestro estudio. En primer lugar, son indicativos del perfil de una población con prolongado tiempo en diálisis y elevada comorbilidad. Podemos observar un elevado índice de resistencia a la eritropoyetina, bajos valores de albúmina y niveles de PCR incrementados

basalmente, a pesar de haberse excluido del estudio a los sujetos hospitalizados, con fiebre o con patología neoplásica terminal. Estos parámetros se encuentran por encima de los descritos en otras poblaciones en hemodiálisis con menor comorbilidad ¹⁸⁵.

Otra de las características del estudio viene marcada por el momento de su inicio, cuando no disponíamos de tratamientos como los calciomiméticos que han permitido un mejor control del metabolismo calcio – fósforo. En nuestra serie se incluyen pacientes con un prolongado tiempo en tratamiento sustitutivo, con hiperparatiroidismo secundario severo cuya única opción terapéutica en ese momento fue la de la paratiroidectomía.

5.1.1.4.- EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR

La **valoración clínica** evidenció que cerca del 70 % de los pacientes se encontraban diagnosticados de hipertensión arterial. Su elevada prevalencia, así como la del resto de factores de riesgo cardiovascular clásicos, no difiere del descrito en unidades de características semejantes ^{69, 78}. No resulta extraño por ello la notable comorbilidad cardiovascular de la población estudiada.

Los **registros electrocardiográficos** realizados durante el periodo de reclutamiento mostraron un escaso porcentaje de alteraciones. Todos los pacientes se encontraban en ritmo sinusal, como era condición obligada para ser incluidos en el estudio. En ningún caso se evidenciaron arritmias supraventriculares ni ventriculares.

También fue llamativa la baja prevalencia de anomalías estructurales diagnosticadas con los criterios electrocardiográficos. Atendiendo a estos únicamente un tercio de la población estudiada fue diagnosticada de HVI, porcentaje este llamativamente bajo para las características de los pacientes, y que plantea la baja sensibilidad de esta técnica para la detección de estas alteraciones, algo que analizaremos más adelante.

Los **estudios ecocardiográficos** demostraron un elevado porcentaje de alteraciones morfológicas y/o funcionales cardiacas, principalmente dilatación auricular izquierda

e HVI. En esta línea, los estudios del grupo de Parfrey ponen de manifiesto la existencia de desórdenes ventriculares hasta en el 84 % de los pacientes al inicio de diálisis, porcentaje que se incrementa muy levemente (86 %) después de 1 - 2 años de seguimiento ⁴¹.

El 66,7 % de la serie presentaba criterios de HVI, cifra discretamente inferior a la descrita por otros grupos, en probable relación con la situación en la que se realizaron los estudios, todos ellos en el periodo interdiálisis, con los pacientes en su "peso seco". Las diferentes condiciones en las que se lleva a cabo la evaluación de las cámaras cardiacas es uno de los factores determinantes de las amplias diferencias evidenciadas en la literatura. Debemos tener muy presente el papel que juegan las variaciones de volumen de los pacientes en función del momento en el que se realizan los estudios. Otro factor igualmente importante son las conocidas diferencias inter - observadores. En nuestro caso, buscando una necesaria homogeneidad, todos los registros se realizaron por un mismo especialista en ultrasonidos, un cardiólogo experimentado en la técnica.

En nuestra serie, la mitad de los pacientes presentaban parámetros de disfunción diastólica, siendo el trastorno funcional más frecuente que encontramos, valor este muy semejante a los descritos en series similares ⁵⁵.

El 76,2 % de los pacientes estudiados presentaba criterios de dilatación auricular izquierda. La prevalencia real de esta patología en la población en hemodiálisis es absolutamente desconocida, encontrándose en la literatura únicamente datos aislados de series no uniformes. Hüting y col. ¹⁸⁶ demostraron una prevalencia del 30 % inicialmente, que se incrementó hasta el 57 % al repetir el estudio dos años más tarde. Este notorio incremento en la prevalencia de esta patología, en relación con el tiempo en hemodiálisis, permitiría explicar que una población con una amplia permanencia en diálisis presente valores como los objetivados en nuestro estudio. En la serie de Covic, caracterizada por una larga permanencia en hemodiálisis, superior a los 10 años, se demostró un elevado porcentaje de alteraciones morfológicas y funcionales miocárdicas ⁵⁵. Se describieron criterios ecocardiográficos de HVI en el 76 % de los pacientes y dilatación de la aurícula izquierda en el 77 %, porcentaje semejante al encontrado en nuestro estudio. Debemos recordar la interrelación

fisiopatológica entre la HVI, la disfunción diastólica y la dilatación auricular izquierda.

No debe extrañarnos por todo lo anterior que, en una población con una prevalencia tan notable de HVI y de disfunción diastólica, el porcentaje de pacientes con la aurícula izquierda aumentada de tamaño.

Uno de los aspectos que llamó nuestra atención fue la ausencia de correlación entre los estudios electro y ecocardiográficos, evidenciándose una escasa frecuencia de alteraciones en los primeros, tal y como mencionamos en el epígrafe anterior. Ello es prueba de la ya descrita baja sensibilidad de este instrumento para el diagnóstico de alteraciones morfológicas cardíacas ¹⁸⁷.

La dilatación de la aurícula derecha es otro de los trastornos pobremente estudiado en la literatura. Escasos son los datos de prevalencia de esta alteración, y menos aún el papel que puede jugar en la morbilidad de nuestra población. Nosotros encontramos un 31,3 % de pacientes con dilatación auricular derecha.

En los últimos años se ha llamado la atención sobre el papel de las calcificaciones valvulares, asociándose a una mayor mortalidad cardiovascular ^{16, 57}. El 26,6 % de nuestra población estudiada presentaba evidencia de calcificaciones a nivel valvular, porcentaje semejante al descrito por Pannuccio ⁵⁶ e inferior al de la ya comentada serie de Covic, que superaba el 50 % ⁵⁵.

Finalmente, tan solo 3 pacientes (3,8 %) tenían ecocardiogramas sin alteraciones morfológicas ni funcionales, valor este inferior al reseñado por otros autores ⁴¹. Probablemente las especiales características de nuestra población, sometida a una sobrecarga crónica de volumen ligada a un prolongado tiempo en diálisis, y portadora de notable comorbilidad, determinara este hallazgo.

Una de las causas que permite explicar las amplias variaciones encontradas en la prevalencia de los trastornos del ritmo cardíaco en los pacientes en hemodiálisis son los diferentes métodos diagnósticos empleados. El **Holter - ECG** durante la sesión de diálisis permite tener conocimiento de la incidencia real de arritmias durante la misma. Este fue el método utilizado en nuestro caso, demostrándose trastornos del ritmo en el 57,1 % de los pacientes, con un total de 84 episodios en 462 sesiones

analizadas. No existe estudio tan amplio en la literatura, en cuanto a número de sesiones analizadas mediante Holter – ECG, que permita una comparativa, pero podemos afirmar se trata de un porcentaje notablemente elevado. Kyriakidis y col.¹³⁴ publicaron uno de los primeros estudios con esta técnica, evidenciándose arritmias atriales en 22 de 25 pacientes (88 %) en hemodiálisis. Posteriormente, en una población de 20 pacientes, Erem y col.¹³⁵ demostraron un 90 % de arritmias ventriculares y un 80 % de ASV. La elevada incidencia en ambas series podría atribuirse a la utilización de acetato como buffer. Más recientemente, Bozbas y col.¹⁸⁸ hallaron un 37,2 % de arritmias ventriculares y un 16 % de ASV en una serie de 94 pacientes. Debe mencionarse que en todas estas publicaciones únicamente se analizaron las alteraciones del ritmo en una única sesión de hemodiálisis, a diferencia de las 2 semanas que se consideraron en nuestro estudio.

Hace escasos años, Zimmerman y col.⁸⁵ publicaban un metaanálisis recogiendo los principales estudios referentes a las arritmias auriculares, fundamentalmente fibrilación auricular, en pacientes en hemodiálisis. Se puede observar la gran amplitud en cuanto a la prevalencia de esta arritmia, que puede variar desde el 5,4 % descrito por Ansari y col.¹⁸⁹ hasta el 27 % de la serie de Genovesi y col.⁶⁶. Ello se explica por las diferentes definiciones y métodos diagnósticos empleados. Incluso debe señalarse que en algunos de estos estudios ni siquiera se especifica cómo se diagnosticó la arritmia. Tampoco podemos pasar por alto el hecho de que varias publicaciones corresponden a los mismos autores, y por ende se superponen las poblaciones reclutadas.

En nuestro caso, utilizando la monitorización continua mediante Holter – ECG, fueron las ASV las alteraciones más frecuentemente registradas, especialmente las rachas de TSV no sostenida. Un total de 38 pacientes presentaron 72 episodios de ASV en las 462 sesiones registradas. Durante años, el capítulo de las arritmias en hemodiálisis se ha centrado en las de origen ventricular por su relación con la muerte súbita¹⁷². Sin embargo, recientemente el interés por las ASV se ha incrementado, más específicamente por la fibrilación auricular. Otras arritmias, como la TSV, han sido menos estudiadas, si bien es conocida la relación entre los latidos ectópicos supraventriculares aislados o agrupados como rachas de taquicardia y el desarrollo

de fibrilación auricular, especialmente en pacientes con cardiopatía estructural ¹⁹⁰. Frost y col. ¹⁹¹, en una serie de 128 pacientes intervenidos de revascularización coronaria observaron, utilizando Holter – ECG en el postoperatorio inmediato, la aparición de múltiples episodios de ASV, precediendo episodios de fibrilación o flutter auricular sostenido. Parecen por tanto estos trastornos del ritmo, habitualmente silentes y autolimitados, y por ello escasamente estudiados, los que pueden anticiparnos el desarrollo de arritmias de importante significado clínico y pronóstico. Únicamente la utilización de registros gráficos continuos, como se llevó a cabo en el trabajo de Frost, permiten la detección de estos trastornos pobremente estudiados e infradiagnosticados ¹⁹¹. Más recientemente Vincenti y col. ¹⁹² evidenciaban en pacientes en hemodiálisis cómo todos los episodios de fibrilación auricular paroxística se precedían de rachas de extrasístoles supraventriculares. La propia historia natural de la fibrilación auricular, con un curso caótico que comienza con latidos ectópicos evolucionando a episodios paroxísticos y finalmente se transforma en un trastorno permanente, permite explicar este hecho ¹⁹³. La implementación de métodos de monitorización continua nos permitiría de esta manera una alerta precoz, previa a la cronificación de la arritmia.

5.1.2.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTE CON ASV

5.1.2.1.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

La edad de los pacientes con ASV era significativamente superior a la del resto de población estudiada. Este hallazgo es universal en la literatura. Es bien conocido en la población general cómo la incidencia de ASV, principalmente fibrilación auricular, se incrementa con la edad ^{93, 150, 173, 174}. Lo mismo sucede en los pacientes en hemodiálisis, hecho este también ampliamente descrito ^{64, 66, 68, 69, 70, 72, 77, 82}.

Aunque por sí misma la edad no es un elemento arritmogénico, los cambios anatómicos y funcionales implícitos en el paso de los años pueden justificar esta asociación. Es conocido cómo el envejecimiento cardiaco, caracterizado por la pérdida gradual de fibras nodales, el incremento en el tamaño de los miocitos y la

sustitución progresiva de estas fibras musculares distensibles por tejido fibrótico, condiciona una notoria disminución de la distensibilidad miocárdica y trastornos en las vías de conducción eléctrica cardiacas ¹⁹⁴. Por otro lado, la edad avanzada se asocia a una mayor frecuencia de alteraciones autonómicas, factor este también ligado a la génesis de las arritmias cardiacas ^{129, 195}.

Otros factores relacionados con la presencia de ASV, descritos por otros autores, tales como el sexo masculino, el tiempo en diálisis, las cifras de tensión arterial, la cardiopatía isquémica o el índice de masa corporal, no fueron significativos en nuestra serie ^{64, 67, 68, 82}. Mención aparte merece la diabetes, que ha mostrado un patrón poco uniforme en la literatura en lo referente a su relación con las ASV. Winkelmayr y col. ⁶⁴ recientemente evidenciaban un factor “protector” de la misma, invocando la existencia de un “riesgo competitivo” o selección natural como explicación a este hallazgo, mientras que otros estudios mostraron una asociación con el desarrollo de las arritmias ¹⁹⁶. En nuestra serie, no encontramos ninguna correlación con esta patología, a pesar de observar un porcentaje destacable de diabéticos entre los que no habían sufrido ASV.

De forma global, a través del índice de Charlson, observamos que la comorbilidad de los pacientes con ASV no era diferente del resto de población, debiendo tener siempre presente la ya destacable pluripatología basal de los pacientes tratados en nuestra Unidad.

Únicamente los pacientes que con anterioridad al estudio habían presentado episodios de fibrilación auricular paroxística tuvieron una mayor frecuencia de ASV, hecho este relacionado con la historia natural de esta arritmia ¹⁹³.

5.1.2.2.- PARÁMETROS ANALÍTICOS

Ninguna de las variables estudiadas relacionadas con la **anemia** se asoció en nuestra población con la existencia de ASV. Uno de los datos más destacables fue el elevado índice de resistencia de eritropoyetina encontrado en ambos grupos, apreciándose una tendencia a valores superiores entre los pacientes con ASV. El significado de este hecho probablemente se explique por el estado inflamatorio de estos, tal y como

veremos más adelante, no demostrándose en el estudio otras causas que justifiquen la resistencia a la eritropoyetina de esta población.

No se objetivaron tampoco diferencias en los parámetros relacionados con el **metabolismo mineral**, en contra de lo evidenciado por otros autores ⁷⁸. Se ha descrito en la literatura el papel cardiotóxico de la PTH, relacionándose con efectos adversos a nivel funcional y estructural. Uno de estos efectos es precisamente las alteraciones en la generación y conducción del impulso eléctrico cardiaco. Kimura y col. ¹¹⁰ describieron una mayor incidencia de trastornos del ritmo cardiaco, tanto ventriculares como supraventriculares, en pacientes con mayor grado de hiperparatiroidismo. También se llama la atención sobre el descenso significativo de latidos ectópicos en dos de estos pacientes al ser paratiroidectomizados. En esta misma línea Ramírez y col. ⁶³ demostraron que las concentraciones de PTH eran significativamente mayores en pacientes con arritmias cardiacas que en aquellos sin esta patología, sugiriendo el potencial papel arritmogénico de esta hormona, algo que a nivel experimental ha sido probado. En nuestro estudio, por el contrario, no encontramos ninguna relación entre los valores de PTH y la existencia o no de alteraciones del ritmo cardiaco, algo que puede deberse a los valores elevados de gran parte de la serie y a su amplísima desviación evidenciada en ambos grupos.

En lo referente a los parámetros bioquímicos empleados para valorar el **estado nutricional** de los pacientes no mostraron relación con las arritmias. Los valores lipídicos, así como los de prealbúmina y albúmina fueron semejantes entre quienes habían padecido ASV y los que no presentaron estos eventos durante las sesiones de diálisis.

La asociación entre los niveles de albúmina sérica y el riesgo de ASV ha sido previamente estudiada en la literatura, no quedando completamente establecida esta relación, con resultados contradictorios ^{64, 82}. La heterogeneidad de los trabajos publicados y las complejas interrelaciones entre la albúmina, como marcador nutricional, la inflamación y la patología cardiovascular pueden en parte explicar esta disparidad. Una prueba de ello la encontramos en el trabajo de He y col. ¹⁹⁷, quienes

en población general hallaron una relación recíproca entre la hipoalbuminemia y la fibrilación auricular. Si la inflamación es el lazo común entre ambos no queda aclarado, aunque es una de las hipótesis que plantean los autores.

En nuestro estudio encontramos diferencias en los niveles de PCR, utilizada como marcador de inflamación. Los pacientes con ASV presentaban unos valores significativamente superiores de PCR al ser comparados con el resto. Bien conocida es la relación entre la inflamación y las ASV ¹⁹⁸. Chung y col. ¹⁹⁹, fueron los primeros en documentar la elevación de la PCR en pacientes con este tipo de arritmias, datos confirmados por Avilés y col. ²⁰⁰, quienes observaron el poder predictivo de la PCR sobre el desarrollo de fibrilación auricular. Resultados semejantes fueron publicados por Hatzinikolaou – Kotsakou y col. ²⁰¹ años más tarde, demostrándose cómo los niveles aumentados de PCR predecían la recurrencia de ASV en pacientes sin tratamiento antiarrítmico. En los últimos años se ha intentado esclarecer el mecanismo que liga estas alteraciones, sin que hasta el momento se haya encontrado una explicación, más allá de diversas teorías patogénicas. Recientes evidencias sugieren que la fibrosis auricular se encuentra ligada no solo a la estimulación de miocitos y fibroblastos, sino también a la activación leucocitaria, sugiriendo que la vía inflamatoria y el estrés oxidativo son determinantes de la génesis de las ASV ²⁰².

En el campo de la Nefrología, pocos son los estudios que han analizado el papel de la inflamación en las ASV. Soliman y col. ¹⁸³ encontraron en pacientes con un filtrado glomerular medio de 43 ml/min una incidencia de fibrilación auricular semejante al de la población en diálisis, evidenciando la existencia de factores de riesgo de ASV en fases precoces de la ERC. Los dos factores que los autores consideraron determinantes en su estudio fueron el estrés mecánico auricular determinado por la sobrecarga de volumen y en segundo lugar el estado inflamatorio que presenta esta población.

5.1.2.3.- ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO

Son diversos los estudios que han relacionado las ASV con la HVI y dilatación auricular izquierda ^{67, 203}. También se han asociado con la disfunción ventricular y la presencia de calcificaciones valvulares ^{82, 204}. Sin embargo, en nuestro estudio, ninguna de estas alteraciones se relacionó con la aparición de arritmias, aunque se advirtió una función ventricular más comprometida entre los que presentaron ASV.

Donde sí encontramos diferencias fue en la dilatación de la aurícula derecha, más prevalente entre los pacientes con ASV, único hallazgo ecocardiográfico que los diferenció del grupo libre de arritmias. El diámetro de la aurícula derecha se relacionó con el desarrollo de arritmias atriales en la serie de Acar ²⁰⁵, donde se incluyeron 183 pacientes en hemodiálisis, con una prevalencia de fibrilación auricular del 13,1 %. Hallazgos semejantes se habían publicado previamente por Atar y col. ²⁰⁶, sin que ninguno de los autores encontrara una explicación patogénica ante tal hallazgo. Recientemente, se ha relacionado el desarrollo de arritmias atriales con la sobrecarga de cavidades derechas evidenciada en pacientes con patología pulmonar crónica, planteándose como factor determinante de este hecho el fenómeno de remodelamiento auricular ²⁰⁷. En nuestra serie, no encontramos relación entre la dilatación de la aurícula derecha y los antecedentes de patología pulmonar. Sin embargo, las características de la población analizada, con una larga permanencia en diálisis y elevada comorbilidad cardiovascular, permitiría plantear el papel de la sobrecarga crónica de las cavidades cardiacas en su remodelamiento y consiguiente potencial arritmogénico como explicación a nuestro hallazgo.

5.1.2.4.- CARACTERÍSTICAS DE LA HEMODIÁLISIS

No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las características de las sesiones de diálisis que se llevaron cabo mientras se realizaban los registros Holter –

ECG. Ambos grupos recibían las pautas adecuadas a las recomendaciones de la época en la que se inició el estudio, tal y como ya se comentó con anterioridad.

Durante las sesiones en las que se llevaron a cabo los estudios Holter – ECG se realizaron determinaciones horarias de los principales electrolitos que pudieran estar ligados con la génesis de las arritmias. Desde hace años, se ha postulado el papel de diferentes electrolitos, principalmente el potasio y el calcio, en el desarrollo de alteraciones del ritmo cardiaco relacionadas con la hemodiálisis ^{79,208,209}.

En nuestro estudio no se encontraron variaciones significativas en las determinaciones realizadas entre los pacientes sin arritmias y los que habían presentado ASV. Sin embargo, teniendo en cuenta que estos últimos no mostraban los trastornos del ritmo en todas las sesiones registradas nos hizo plantearnos la existencia de algún factor desencadenante. Encontramos un mayor descenso porcentual de potasio en las sesiones en las que se evidenciaban las ASV, algo ya descrito previamente para arritmias ventriculares ¹³⁶. Incluso pudimos establecer un valor crítico atendiendo a una significativa ABC, situándose este en el 45 %, de tal manera que por encima de este porcentaje se incrementaba el riesgo de padecer una ASV de forma significativa. Otros autores ya relacionaron previamente la génesis de las arritmias con el gradiente de potasio, adaptando las características de la hemodiálisis a cada paciente susceptible, con perfiles de potasio en el baño que evitaran el desarrollo de estas arritmias ¹³⁹. Santoro y col. ²¹⁰, en esta misma línea, evidenciaron una disminución en la arritmogenicidad ventricular, valorada mediante Holter – ECG, en pacientes tratados mediante AFB – K con diferentes perfiles descendentes de potasio, frente a quienes se dializaban con esta misma técnica convectiva pero con una concentración constante de este electrolito (2,5 mmol/L). Debe señalarse que esta concentración es superior a la que era utilizada en nuestra Unidad, aunque nada se dice en este estudio sobre la incidencia de ASV, y es que realmente resulta llamativa la escasez de datos en la literatura sobre el papel del potasio en las arritmias atriales en la población en hemodiálisis ²¹¹.

Por último, debemos resaltar que el mencionado descenso porcentual del potasio sérico evidenciado en nuestra población en las sesiones con ASV no era diferente del

que presentaban de forma habitual los pacientes sin ASV, por lo que esta disminución por sí misma no permitía justificar la aparición de las arritmias.

Podríamos concluir por tanto que el descenso de la kaliemia únicamente se relacionaba con la aparición de ASV en una población con una especial predisposición para ello. La disminución intradialítica del potasio en estos pacientes, por encima del valor crítico del 45 % en nuestro caso, actuaría como desencadenante, algo ya descrito previamente por otros autores ⁷⁹.

5.1.3.- FACTORES RELACIONADOS CON LAS ASV

La edad y la dilatación de la aurícula derecha fueron los únicos factores asociados en el análisis multivariante a la presencia de ASV durante las sesiones de hemodiálisis. La edad, ya se comentó con anterioridad, es un factor universalmente aceptado que se relaciona con estas arritmias en la población general y en los pacientes en hemodiálisis ^{64, 66, 68, 69, 70, 77, 82, 93}. Mucho menos frecuente es la relación con la dilatación de la aurícula derecha, aunque como vimos también ha sido identificada como factor de riesgo por otros autores ^{205, 206}. Finalmente, en la regresión logística, no encontramos relación con la PCR, utilizada como marcador de inflamación. Si este hallazgo nos indica la ausencia de causalidad o, más probablemente, la necesidad de buscar indicadores más sensibles de inflamación deberá ser dilucidado en otros estudios.

5.1.4.- CLÍNICA DE LAS ASV

Tan solo uno de los 72 episodios registrados de ASV coincidió en el tiempo con sintomatología clínica, siendo incluso dudosa su relación. Tampoco se evidenciaron modificaciones destacables en las cifras de tensión arterial, siendo la tolerancia de las sesiones igualmente buena con ASV y sin ellas.

Mención especial merecen los 3 casos de palpitations, probablemente la sintomatología más característica de las alteraciones del ritmo cardiaco. En ninguno de los 3 casos se evidenció ningún tipo de arritmia al realizar el ECG de superficie

indicado cuando el paciente refería síntomas. Tampoco se evidenciaron en esas sesiones trastornos del ritmo al analizar los registros Holter – ECG, indicándonos este hecho la escasa especificidad de este síntoma.

Si atendemos a la elevada prevalencia de cardiopatía estructural y funcional de nuestra población debería extrañarnos el carácter asintomático de las arritmias atriales, siendo esperable que estas produjeran deletéreas consecuencias hemodinámicas en los pacientes. La explicación a este hecho radica en el carácter no sostenido de la gran mayoría de las ASV. Recordemos que la duración media de estos episodios fue inferior a los 3 segundos, y tan solo el 10 % de las ASV persistieron más de medio minuto, no evidenciándose ningún síntoma ni signo clínico destacable durante los mismos.

Puede afirmarse por tanto que las ASV cursaron de forma silente en toda la población estudiada, lo que obviamente dificulta su diagnóstico si no se emplean registros gráficos continuos durante las sesiones. Esto nos permite comprender gran parte de la disparidad en la incidencia, descrita en la literatura, de estas arritmias, dependiendo del método empleado para su diagnóstico.

Por tanto, nos encontramos ante una patología de elevada incidencia y curso silente. Quisimos por ello evaluar si la ausencia de repercusión clínica inmediata se traducía en un curso benigno a más largo plazo.

5.2.- SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN

Los pacientes incluidos en el estudio fueron seguidos a lo largo de 10 años. Sólo 5 completaron este periodo, 15 se trasplantaron y 57 fallecieron. La patología cardiovascular constituyó la principal causa de muerte, determinando más de la mitad de los fallecimientos. Este porcentaje es discretamente superior al presentado por el Registro Español de Diálisis y Trasplante de los últimos años ⁷. Probablemente, la elevada comorbilidad, fundamentalmente cardiovascular, de nuestra población permita explicar este hecho.

5.2.1.- MORTALIDAD GLOBAL

5.2.1.1.- CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Analizamos las principales características de los pacientes en función de su evolución, con la finalidad de identificar aquellos factores que se asociaran con la mortalidad a lo largo de los 10 años de seguimiento.

Los pacientes fallecidos presentaban edades significativamente superiores, tal y como era esperable, no encontrándose diferencias en la distribución de sexos, ni etiología de la enfermedad renal primaria, así como en las principales comorbilidades, atendiendo a la prevalencia por grupos. Sin embargo, al valorar estas de una forma global, con el índice de comorbilidad de Charlson, este fue significativamente superior entre los fallecidos, confirmando que es un buen indicador pronóstico en diferentes poblaciones, tal y como se evidencia ampliamente en la literatura ¹⁸⁴.

No hallamos ninguna diferencia en las características de la diálisis entre los pacientes fallecidos y supervivientes, ni tampoco en su tolerancia. Tal y como se comentó, los pacientes se dializaron atendiendo a las prescripciones que previamente tenían establecidas de acuerdo a los estándares de la época. Tampoco la duración de las sesiones fue diferente, ni los parámetros cinéticos utilizados para valorar la eficacia de la diálisis. Debemos tener presente que el reducido número de pacientes tratados

con membranas celulósicas o sometidos a técnicas convectivas no permitía extraer conclusiones en este campo. De hecho, aunque todas estas variables se han relacionado en la literatura con un posible papel pronóstico ¹⁷¹, este no era el objetivo de nuestro estudio.

Los pacientes que fallecieron a lo largo del seguimiento presentaban menores valores de hemoglobina que los supervivientes a pesar de un mayor porcentaje de utilización de agentes estimulantes de la eritropoyesis. La relación entre la anemia y la mortalidad en esta población es compleja, habiéndose debatido ampliamente los niveles óptimos de hemoglobina en los pacientes en diálisis ²¹².

Analizar las causas de la anemia en nuestra serie no constituía uno de los objetivos de nuestro estudio y no se describió a la hora de recolectar los datos. Sin embargo, podemos observar la ausencia de diferencias en los valores de ferritina, incluso una tendencia hacia valores más elevados entre los fallecidos. La explicación a estos datos la podríamos encontrar en la interrelación entre anemia – inflamación – malnutrición. A favor de este hecho observamos menores valores de albúmina sérica y mayores de PCR entre los fallecidos, como marcadores de nutrición e inflamación, respectivamente. Precisamente el papel pronóstico de estas variables es bien conocido, descritas ampliamente en la literatura como dos de los principales parámetros asociados a la mortalidad de esta población ²¹³.

No se encontraron diferencias en los hallazgos ecocardiográficos entre los pacientes fallecidos y supervivientes, ni siquiera en entidades con conocido papel pronóstico, como la disfunción sistólica ²¹⁴. Probablemente las especiales características de la población, con florida comorbilidad cardiovascular, determinaron este resultado, al advertirse una elevada prevalencia de alteraciones morfológicas y funcionales en la mayor parte de la población incluida en el estudio. Recordemos que únicamente 3 pacientes tenían estudios ecocardiográficos normales, falleciendo todos ellos.

La existencia de ASV, demostradas mediante los registros Holter – ECG, durante las sesiones de hemodiálisis se asoció de forma significativa con el pronóstico, relacionándose con una elevada mortalidad durante el seguimiento. Por el contrario, ninguna relación se encontró con las arritmias ventriculares.

Debe recordarse que ninguna de las arritmias fue evidenciada clínicamente, cursando todas ellas de forma silente y autolimitada, únicamente detectadas por los registros ECG continuos. Escasos son los estudios publicados que han aplicado esta metodología para valorar la incidencia de las ASV intradiálisis, no analizándose en ninguno de ellos la mortalidad a largo plazo ^{127, 134, 135, 188}.

5.2.1.2.- FACTORES RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD

La edad, el índice de comorbilidad de Charlson, la PCR y la presencia de ASV fueron las variables que finalmente se asociaron en el modelo de Cox con un significativo incremento en la mortalidad global de nuestros pacientes. Los valores de hemoglobina y de albúmina sérica no resultaron significativos, quedando limitado su potencial estadístico al introducir en el modelo la PCR, como marcador de inflamación, que en nuestro estudio tuvo un destacable papel pronóstico. En base a estos datos podemos interpretar que la inflamación fue determinante, cuanto menos en parte, de la anemia y malnutrición de la población estudiada, hecho descrito ampliamente en la literatura ²¹³.

La relación entre la mortalidad y la edad, la comorbilidad (medida a través del índice de Charlson) y la inflamación han sido reconocidas de forma unánime en la literatura desde hace muchos años ²¹⁵. No se puede decir lo mismo de las ASV, objetivo precisamente de nuestro estudio. Por ello analizaremos estos aspectos de forma más detallada.

5.2.1.3.- MORTALIDAD GLOBAL Y ASV

El interés por el papel pronóstico de las ASV a largo plazo en la población general se ha despertado recientemente, demostrándose un incremento en el riesgo de muerte entre los pacientes con fibrilación auricular en relación a los que se encuentran en ritmo sinusal ^{173 - 175}. Los trabajos publicados de pacientes en hemodiálisis muestran conclusiones semejantes ^{64, 66-68, 82-84, 189}. Sin embargo, debemos mencionar la existencia de importantes limitaciones en estos estudios. En primer lugar las

definiciones de las arritmias no son uniformes entre ellos, como tampoco lo son los métodos diagnósticos empleados. Ansari y col.¹⁸⁹ consideraron únicamente las arritmias auriculares sintomáticas. Abbott y col.⁸² registraron los episodios de fibrilación auricular que requirieron hospitalización.

El análisis detallado de la literatura pone de manifiesto cómo se incluyen únicamente pacientes con el antecedente de fibrilación auricular persistente o permanente, diagnosticada por su sintomatología o de forma retrospectiva, atendiendo a su historial clínico. Por su parte Atar y col.²⁰⁶, en un estudio sobre 275 pacientes en hemodiálisis, llamaron la atención sobre la elevada incidencia de ASV paroxísticas, cercana al 70 %. Asimismo, Page y col.²¹⁶ evidenciaron cómo la fibrilación auricular paroxística asintomática era 12 veces más frecuente que los cuadros sintomáticos, lo que dificulta su diagnóstico clínico.

Todo ello nos permite hacernos una idea de la infraestimación a la que conducen los estudios que obvian este tipo de arritmias. No podemos además pasar por alto que estos episodios autolimitados y subclínicos se asocian precisamente a un notable riesgo embólico⁸³. Recientemente, se publicaban dos trabajos que demostraban, mediante dispositivos de monitorización continua prolongada, un elevado porcentaje de episodios de fibrilación auricular paroxística y asintomática en pacientes diagnosticados de ictus criptogénico^{95,217}.

Nuestro estudio fue diseñado para evaluar la incidencia y papel pronóstico de las ASV en pacientes en ritmo sinusal. Para ello utilizamos registros Holter – ECG durante 6 sesiones consecutivas, evidenciándose un elevado porcentaje de ASV durante las mismas. Todas ellas fueron silentes, pasando desapercibidas desde el punto de vista clínico, y evidenciadas únicamente por la monitorización continua electrocardiográfica. Debe recordarse asimismo que cuando los pacientes presentaban algún tipo de sintomatología se les realizaba un ECG de superficie, que en ningún caso detectó las ASV. Este diseño determina una importante diferencia con el resto de publicaciones en la metodología de detección de las mismas, permitiendo conocer su auténtica incidencia y evolución de esta población a largo plazo.

Vázquez y col.²¹⁸ analizaron también el papel pronóstico de la fibrilación auricular crónica en 190 pacientes de hemodiálisis, aunque no se incluyeron los episodios

autolimitados. En todos los casos el diagnóstico de la arritmia se llevó a cabo mediante un ECG de superficie de 12 derivaciones, no utilizándose el Holter – ECG, como en nuestra serie. El seguimiento fue de 4 años, relacionándose la edad con la existencia de estas arritmias. En este trabajo, la existencia de fibrilación auricular, la edad y los valores de albúmina sérica se relacionaron con la mortalidad, resultados semejantes a los encontrados en nuestra serie.

Wizemann y col. ⁶⁸, recopilando datos correspondientes al Estudio internacional DOPPS, encontraron una relación entre el antecedente de fibrilación auricular antes de la inclusión en el estudio y la mortalidad global y cardiaca. Igualmente en esta publicación se registró como fibrilación auricular crónica únicamente los casos que así figuraban en el historial médico de los pacientes, no realizándose en el momento de su reclutamiento ninguna prueba electrocardiográfica. Se consideraron como arritmias “de novo” aquellas que requirieron la hospitalización de los pacientes por ese motivo. Resulta por todo ello evidente que la selección de pacientes con esta arritmia tiene francas limitaciones, debiendo por ello tomarse con cautela sus resultados.

Más recientemente, Winkelmayr y col. ⁶⁴, utilizando datos del Registro USRDS entre 1989 y 2006, ponen de manifiesto igualmente la asociación entre el diagnóstico de fibrilación auricular y la mortalidad en pacientes en hemodiálisis. De forma semejante al estudio mencionado anteriormente se consideraron como pacientes con arritmia auricular aquellos en los que esta se constataba en su historial médico.

Finalmente, Zimmerman y col. ⁸⁵ publicaban recientemente un metaanálisis donde recogen los más destacables estudios referentes a las arritmias auriculares en pacientes en hemodiálisis, principalmente la fibrilación auricular. Nada mejor que esta revisión para comprobar la vasta disparidad de publicaciones al respecto, ninguna de las cuales utilizó el Holter – ECG para la detección de las arritmias. Se puede constatar en la mayor parte de los estudios incluidos en el metaanálisis un pronóstico más desfavorable entre los pacientes con las mencionadas alteraciones del ritmo frente a los que se encontraban en ritmo sinusal.

Sin embargo, no se especifica claramente en estas publicaciones si la causa del fallecimiento se debe a fenómenos tromboembólicos, ligados directamente con la

arritmia, o se relaciona con la patología cardiovascular coexistente u otras comorbilidades, a su vez asociadas a la arritmia. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con arritmias auriculares son más mayores y más frecuentemente tienen cardiopatía isquémica e HTA. Asimismo, la disfunción sistólica y la existencia de valvulopatías son también más prevalentes en esta población ⁸⁵.

Nuestro estudio plantea un nuevo escenario al analizar el papel pronóstico de ASV autolimitadas, de corta duración y silentes, precisamente las menos estudiadas, cuya detección solo fue posible al utilizar el Holter – ECG como método diagnóstico. Su comportamiento nos podría hacer pensar en su carácter benigno. Sin embargo, esto no deja de ser una suposición por cuanto no encontramos ningún dato en la literatura referente al papel a largo plazo de las ASV subclínicas intradiálisis. Como única referencia podríamos mencionar el pionero trabajo de Kyriakidis y col. ¹³⁴ quien calificó estas arritmias de benignas, atendiendo únicamente a su comportamiento inmediato, sin que se realizara seguimiento posterior de esta población.

El seguimiento durante 10 años de nuestros pacientes evidenció cómo aquellos en los que se registraron las ASV, independientemente de su duración, presentaron una mortalidad significativamente mayor. La mediana de supervivencia de aquellos en los que se habían detectado trastornos del ritmo fue de 28 meses, frente a los 68 meses del resto. Estas diferencias en la supervivencia fueron especialmente evidentes en los dos primeros años tras el registro, tal y como evidencian de forma clara las curvas de Kaplan – Meier. En este periodo, la mortalidad de los pacientes con ASV fue 5 veces superior que la de aquellos libres de estas alteraciones durante las sesiones registradas (39,4 % vs. 7,6 %).

Estos datos confirman una mayor mortalidad global entre los pacientes con ASV, incluso cuando estas son silentes, de corta duración y autolimitadas.

5.2.1.4.- MORTALIDAD CARDIOVASCULAR Y ASV

Para intentar aclarar la relación entre las ASV y la mortalidad analizamos las diferentes causas de muerte en ambos grupos. Encontramos evidentes diferencias entre los pacientes estudiados. La patología cardiovascular predominó entre aquellos

que habían padecido ASV, justificando más de dos terceras partes de los fallecimientos (69,7 %), siendo las enfermedades infecciosas la primera causa de muerte en el grupo sin ASV.

Es bien conocido cómo la patología cardiovascular es el principal determinante de mortalidad en la población en hemodiálisis ¹⁻⁶ habiéndose evidenciado que ello no es debido únicamente a los factores de riesgo clásicos ²¹⁹. Incluso se ha promulgado recientemente un papel determinante de la propia hemodiálisis como favorecedor de la disminución del riesgo coronario ²²⁰. Conviene recordar que la patología cardiovascular no es solo más frecuente entre los pacientes con enfermedad renal crónica, sino más severa. Por ello no nos deben resultar sorprendentes nuestros resultados. Sin embargo, sí resultó llamativo el elevado porcentaje de fallecimientos relacionados con esta etiología en el grupo de ASV (69,7 %) superior al descrito en la literatura ^{2,4,7}. Igualmente destacable fue por el contrario su “menor” incidencia entre los pacientes que no presentaron ASV (29,3 %), cuya principal causa de muerte fue la patología infecciosa. Parece por ello que el grupo que había padecido ASV presentaba una especial susceptibilidad de sufrir eventos fatales cardiovasculares. Si estudiábamos en conjunto todos los pacientes fallecidos como consecuencia de esta patología podíamos observar cómo más de las tres cuartas partes de los mismos habían presentado algún tipo de ASV durante las sesiones en las que se llevaron a cabo los registros de Holter – ECG. Las curvas de Kaplan – Meier referentes a la mortalidad cardiovascular nos permiten visualizar de forma nítida la diferente evolución entre los pacientes con y sin ASV, observándose la evolución más desfavorable de los primeros.

Los principales estudios, llevados a cabo en la población general, que han analizado la mortalidad de los pacientes con arritmias auriculares, evidenciaron cómo fue la patología cardiovascular la primera causa de muerte, fundamentalmente la enfermedad isquémica coronaria y el ictus ^{173 - 175}. En estas series no se llegó a establecer la relación directa entre las arritmias y la etiología de los fallecimientos. Recordemos que factores asociados al desarrollo de arritmias se ligan también habitualmente a la mortalidad global, y más específicamente cardiovascular, como la edad, la cardiopatía isquémica, la disfunción sistólica o la HTA ⁸⁵.

En nuestro estudio, los pacientes fallecidos como consecuencia de eventos cardiovasculares tenían mayor edad, un mayor índice de comorbilidad de Charlson, menor hemoglobina y PCR más elevada. Cuando llevamos a cabo el estudio de regresión para establecer el papel individual de las ASV confirmamos cómo estas, aun silentes y autolimitadas, se relacionaron con un elevado riesgo de mortalidad de origen cardiovascular, incluso teniendo en cuenta las otras variables de indudable trascendencia clínica.

Con la finalidad de intentar esclarecer si las propias ASV fueron determinantes directos en la mortalidad o marcadores de riesgo analizamos pormenorizadamente las causas concretas de muerte de nuestros pacientes.

La muerte súbita cardíaca constituyó la primera causa de fallecimiento del grupo con ASV, en un porcentaje significativamente superior al evidenciado entre aquellos libres de arritmias atriales. Asimismo, debe recalcarse que hasta el 88,8 % de los pacientes que fallecieron por esta causa habían presentado algún tipo de arritmia auricular durante las sesiones en las que se realizaron los registros de Holter – ECG. Resultó igualmente llamativo que ninguno de estos sujetos había sufrido alteraciones del ritmo de origen ventricular en estas sesiones, por cuanto la muerte súbita cardíaca es la más devastadora manifestación de las arritmias ventriculares ²⁶. Precisamente, la muerte súbita, a pesar de los avances en su prevención y manejo, sigue determinando una notoria mortalidad, relacionándose con uno de cada cuatro fallecimientos en los pacientes en hemodiálisis ^{2,27}.

En función de los datos antes mencionados, podríamos afirmar, con la limitación que supone el pequeño tamaño de nuestra muestra, que la existencia de ASV se correlacionó mejor con la muerte súbita cardíaca que la presencia de rachas de taquicardia ventricular. Esta relación, entre arritmias atriales y la muerte súbita, ha sido descrita en pacientes con insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica ^{221, 222}. En nuestra serie, entre los pacientes que presentaron ASV, hasta el 44 % de los pacientes tenían antecedentes de insuficiencia cardíaca y el 42 % de cardiopatía isquémica, lo que nos da una idea del riesgo de esta población de presentar episodios de muerte súbita.

En esta misma línea, Chen y col.⁸⁶ publicaban los datos de dos estudios prospectivos independientes de cohortes, llevados a cabo en población general de Estados Unidos. En el primero de ellos (Atherosclerosis Risk in Communities) se incluyeron 15.439 sujetos entre 45 y 64 años en el momento del reclutamiento y en el segundo (Cardiovascular Health Study) englobó 5.479 participantes mayores de 65 años. Como conclusión del seguimiento de ambas poblaciones se pudo observar que la fibrilación auricular incidente se asociaba a un mayor riesgo de muerte súbita cardiaca.

Sin embargo, el trabajo de Chen y col.⁸⁶ ha sido duramente criticado por sus limitaciones, principalmente el método de diagnóstico de la arritmia, basado en los registros en los historiales de los pacientes tras el alta de episodios que requirieran su hospitalización²²³. Nuevamente, como en estudios anteriormente mencionados, se obviaron los episodios asintomáticos, atendiéndose únicamente a los casos con repercusión clínica, en pacientes ingresados, infraestimándose la verdadera frecuencia de estas arritmias.

Otra de las limitaciones de esta publicación radica en el diagnóstico de muerte súbita cardiaca, que en ocasiones se realizó de forma retrospectiva⁸⁶.

En nuestra serie se estableció la causa del fallecimiento tan pronto como esta se produjo. Fueron los fallecimientos extrahospitalarios los que más dificultades plantearon para su diagnóstico. Se registraron como casos de muerte súbita cardiaca los que se ajustaban a la definición comúnmente extendida de episodio súbito de ausencia de pulso, en un sujeto previamente estable, que ocurre en la hora siguiente al inicio de los síntomas, sin evidencia de un origen no cardiaco del cuadro²²⁴. Sin embargo, bien conocida y debatida es la dificultad de establecer este diagnóstico con certeza y más concretamente en la población con enfermedad renal crónica en hemodiálisis²²⁵. Son muchas las ocasiones en las que los cuadros no son presenciados, siendo difícil establecer cómo se ha desarrollado el evento. Asimismo, es dificultoso considerar a muchos pacientes sometidos a hemodiálisis como previamente estables dada la frecuente comorbilidad que presentan.

Por último, mencionaremos que, atendiendo al Consenso Internacional, los fallecimientos debidos a hiperpotasemia no pueden ser considerados como muerte

súbita cardiaca. En la práctica clínica la diferenciación de ambos cuadros, si no existe un control analítico, se torna realmente imposible. Pero en ocasiones, incluso conociendo los valores de kaliemia, cuando estos no tengan valores extremos, será dificultoso establecer si es el cuadro corresponde con una muerte súbita cardiaca o una hiperpotasemia tóxica ²²⁴.

En nuestra serie, ninguno de los fallecimientos se relacionó con un cuadro de hiperkaliemia, decidiéndose en 2 casos, uno de cada grupo, no clasificar la causa de la muerte al no ser posible determinar con seguridad su origen.

Es difícil por tanto establecer una relación directa entre la existencia de ASV y la muerte súbita cardiaca en una población como la nuestra, con tanta morbilidad asociada.

Diversos mecanismos se han propuesto desde hace años para intentar explicar la posible relación entre las arritmias atriales, las taquiarritmias ventriculares y finalmente la muerte súbita. Un elevado ritmo ventricular durante el episodio determina directamente una lógica disminución del periodo refractario ventricular, favoreciendo taquiarritmias ventriculares. Asimismo, se ha demostrado que la irregularidad de ciertas arritmias, como la fibrilación auricular, condiciona una elevada variabilidad de los ciclos ventriculares, que constituye un factor proarrítmico por sí mismo ⁸⁷.

Mención aparte merecen los ictus como causa de muerte en los pacientes con arritmias atriales. En nuestra serie, 3 pacientes con ASV (13,1 %) y 1 sin ellas (14,3 %) fallecieron como consecuencia de esta patología, sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos. Desde hace varias décadas es conocida la relación entre la fibrilación auricular y el riesgo de ictus embolígeno, demostrándose igualmente que los relacionados con estas arritmias son más devastadores que los producidos por otras causas, incrementándose la incapacitación y el riesgo de muerte hasta en un 60 % ²²⁶.

En nuestro estudio recordemos que todas las ASV fueron autolimitadas y de muy corta duración, lo que podría explicar que no encontráramos diferencias en la incidencia de ictus en esta población. Sin embargo, recientes trabajos han enfatizado el papel de las arritmias subclínicas en el desarrollo de la patología

tromboembólica cerebral. Gaillard y col.¹⁵⁵ evidenciaron que hasta un 21 % de los pacientes con ictus o accidentes isquémicos transitorios tenían arritmias auriculares no diagnosticadas, hecho que pusieron de manifiesto utilizando dispositivos implantables de monitorización electrocardiográfica. Clásicamente, los episodios de fibrilación auricular no sostenida, menores de 30 segundos, han sido considerados de escasa trascendencia pronóstica. Algunos trabajos publicados en los últimos años han puesto en entredicho esta afirmación, evidenciándose que rachas de corta duración de taquiarritmias atriales subclínicas se asocian con un mayor riesgo de infartos cerebrales agudos y crónicos²²⁷.

Respecto al resto de las causas de fallecimiento de los pacientes con ASV no difirieron de las de aquellos en los que no se registraron estas arritmias. Aunque todas ellas han sido relacionadas en la literatura con estas arritmias, en nuestro caso no podemos establecer una relación causal. Por ello, consideramos que las ASV no determinaron directamente el fallecimiento de los pacientes sino que se comportaron como marcadores de un elevado riesgo de muerte, tanto global como de origen cardiovascular. Debemos recordar que la población que presentó ASV tenía mayor edad, valores más elevados de PCR y alteraciones estructurales cardíacas, como la dilatación de la aurícula derecha. Las ASV aparecerían en un grupo de sujetos especialmente susceptible, comportándose como marcadores de riesgo que deberían alertarnos para llevar a cabo un especial seguimiento sobre ellos de cara a prevenir o tratar precozmente eventos que pueden tornarse fatales. Son necesarios estudios prospectivos que permitan analizar el papel que pueden jugar en esta población las modificaciones del baño de diálisis, evitando los elevados gradientes de potasio y las concentraciones bajas de calcio.

5.2.2.- EVENTOS CARDIOVASCULARES NO MORTALES

A lo largo de los 10 años de seguimiento, un total de 47 pacientes (61 %) presentaron algún tipo de evento cardiovascular no fatal. La isquemia coronaria fue el más frecuente, afectando al 28,6 % de los mismos, seguido de la insuficiencia cardíaca.

Los pacientes diagnosticados de ERCA sometidos a hemodiálisis son especialmente susceptibles a la **isquemia coronaria** por múltiples factores, como la elevada prevalencia de aterosclerosis coronaria, de HVI o la disminución de la reserva coronaria ¹². Debemos añadir además el propio papel que la hemodiálisis pudiera jugar, habiéndose debatido recientemente su influencia en determinadas situaciones en las alteraciones segmentarias de la contractilidad miocárdica, pudiendo contribuir incluso al desarrollo de insuficiencia cardíaca e incremento de la mortalidad cardíaca ²²⁸.

En nuestra serie, casi una tercera parte de los pacientes presentaban antecedentes de cardiopatía isquémica en el momento del reclutamiento (32,5 %). Debemos recordar la elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos, tales como HTA (68,8 %), dislipemia (32,5 %), tabaquismo (49,4 %) o diabetes (29,9 %) y no debe sorprendernos por ello la notable incidencia de isquemia coronaria y de otros eventos cardiovasculares.

La **insuficiencia cardíaca** constituyó el segundo evento más frecuentemente registrado. Esta es igualmente una de las patologías más prevalentes entre los pacientes en hemodiálisis, asociándose a una notable morbimortalidad. En nuestra serie se diagnosticaron episodios no fatales de insuficiencia cardíaca en el 24,7 % de los pacientes, porcentaje similar al descrito en la literatura en grupos poblacionales semejantes ²²⁹.

En los últimos años, se han establecido estrategias destinadas a corregir algunos de los factores implicados en su génesis, tales como la optimización de los valores de hemoglobina, tratamiento con bloqueantes del sistema renina - angiotensina, beta bloqueantes cardiosselectivos y técnicas de diálisis destinadas a una mejor tolerancia y ajuste del peso seco, demostrándose un descenso de la mortalidad, aunque sigue manteniendo una elevada incidencia y mal pronóstico ^{229 - 231}.

La **enfermedad vascular periférica** por su parte es una entidad frecuente en la población en hemodiálisis. La creciente inclusión en los últimos años de pacientes añosos, diabéticos y con extensa comorbilidad han determinado la elevada prevalencia de esta patología, que según las series se ha estimado varía entre el 17 y el 48 % ³⁴. En nuestro estudio, el 26 % de los pacientes presentaba antecedentes de

esta enfermedad en el momento del reclutamiento, y un 22 % desarrolló eventos vasculares periféricos no fatales durante el seguimiento. Tal y como mencionábamos con anterioridad, en referencia a la cardiopatía isquémica, los sujetos en hemodiálisis asocian tanto factores de riesgo clásicos de desarrollar enfermedad vascular periférica como adicionales, tanto relacionados con la enfermedad renal como con el propio tratamiento ³³. El estado inflamatorio, la malnutrición o las alteraciones del metabolismo calcio – fósforo son algunos de estos factores presentes en la población con ERCA ³⁴. No debe resultar extraño por ello que en una serie como la nuestra, de tan elevada comorbilidad, la enfermedad vascular periférica constituya una patología tan extendida.

Mención especial merece la **enfermedad cerebrovascular** por su especial relación con la insuficiencia renal y las arritmias atriales. Son muchos los estudios, como el NOMAS (The Northern Manhattan Study), que han demostrado un riesgo superior de ictus en pacientes con enfermedad renal crónica ³⁰. Recientemente se ha publicado un metaanálisis que relaciona una mayor incidencia de esta patología en relación con la pérdida de filtrado glomerular ³¹. Igualmente se ha probado un mayor riesgo de microsangrados en estos sujetos, especialmente entre aquellos sometidos a hemodiálisis ²³². Anemia, malnutrición, inflamación, hiperhomocisteinemia y la propia uremia han sido factores implicados en el elevado riesgo de enfermedades cerebrovasculares en esta población ³².

En nuestra serie, 11 pacientes fueron diagnosticados de accidentes cerebrovasculares no fatales. En 8 casos (72,7 %) tuvieron un origen isquémico y 3 fueron hemorrágicos. Esta distribución es semejante a la descrita en el estudio CHOICE en una población de más de un millar de pacientes incidentes en diálisis, apreciándose la tendencia de los últimos años a un predominio de los episodios isquémicos sobre los hemorrágicos ²³³.

De forma independiente, se registraron los cuadros de **colitis isquémica**, por sus especiales características en la población sometida a hemodiálisis. A lo largo de los 10 años se diagnosticaron 5 casos no fatales. Esta entidad, escasamente estudiada y de no despreciable frecuencia, se relaciona de forma directa con el estado del árbol vascular y la tolerancia hemodinámica de las sesiones de diálisis ³⁷. En todos los casos

el diagnóstico se estableció mediante pruebas de imagen, destacando la afectación predominante del ciego y colon derecho.

Pudimos constatar que los pacientes con ASV presentaron mayor número de eventos, excluyéndose las propias arritmias clínicas que aparecieron durante el seguimiento, que serán analizadas en un apartado posterior. Objetivamos un mayor riesgo de eventos cardiovasculares no fatales en los sujetos en los que se habían evidenciado ASV en los registros Holter – ECG, tal y como podemos observar en las curvas de Kaplan – Meier. Este riesgo incrementado se mantenía tras ajustar el modelo estadístico por las principales variables de trascendencia clínica, como la edad, parámetros nutricionales, de inflamación o el índice de Charlson que, recordemos, incluye en su cálculo la existencia de antecedentes de patología cardiovascular.

Especialmente llamativas fueron las diferencias evidenciadas en la incidencia de isquemia miocárdica e insuficiencia cardiaca entre los grupos. Mientras que más de la mitad de los sujetos con ASV presentaron durante el seguimiento episodios no fatales de isquemia coronaria, solo el 5,1 % de los pacientes en los que no se advirtieron arritmias presentaron esta patología. Diferencias semejantes encontramos con la insuficiencia cardiaca. De la misma manera también observamos mayor frecuencia de patología vascular periférica entre aquellos con ASV. Por el contrario, cuando analizamos la incidencia de patología cerebrovascular no fatal no hallamos diferencias entre los grupos, ni de forma global ni al diferenciar el origen isquémico y el hemorrágico, debiendo tener en cuenta lo escaso de la muestra. Lo mismo encontramos al analizar la incidencia de colitis isquémica en nuestra población.

Tal y como sucedía con la mortalidad, no se puede establecer en todos los casos una relación directa entre las arritmias y los eventos cardiovasculares. Sin embargo, bien reconocido es el mayor riesgo de isquemia coronaria, insuficiencia cardiaca y patología tromboembólica periférica o a nivel cerebral entre los pacientes con arritmias atriales ^{82, 173, 175}. Parece por ello que la relación entre los episodios de ASV silentes registrados en los Holter – ECG y los eventos cardiovasculares no debe ser casual, y aunque quizá no sea causal debe responder a la selección de una población especialmente susceptible de padecer patología cardiovascular.

5.2.2.1. - ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES DURANTE EL SEGUIMIENTO

Por su estrecha relación con nuestro estudio, analizamos de forma independiente las diferentes alteraciones del ritmo no mortales que presentaron los pacientes durante los 10 años de seguimiento.

Se diagnosticaron 18 episodios de ASV, siempre fibrilación auricular, en 11 pacientes, de los cuales 7 evolucionaron a fibrilación auricular permanente.

Con las evidentes limitaciones del tamaño muestral dos de los aspectos más destacables fue la relación de la HVI y la dilatación de la aurícula izquierda con las ASV detectadas mediante los registros Holter – ECG.

Tanto la HVI como la dilatación de la aurícula izquierda han sido reconocidas clásicamente como factores de riesgo del desarrollo de ASV^{92,111}. Por su parte uno de los hallazgos más llamativos de nuestro estudio fue la elevada frecuencia de pacientes con ASV silentes, demostradas en los Holter – ECG, entre los pacientes que posteriormente desarrollaron arritmias clínicas durante el seguimiento. Las ASV asintomáticas y autolimitadas, únicamente detectadas mediante los registros continuos, demostraron ser potentes predictores de riesgo de padecer en el futuro alteraciones del ritmo sintomáticas, incluida fibrilación auricular permanente. Probablemente ello se explique por la propia historia natural de esta arritmia que se inicia con latidos ectópicos, evoluciona a episodios paroxísticos y finaliza como trastorno permanente¹⁹³.

Las ASV silentes parecen comportarse de forma benigna a corto plazo pero se asocian a una destacable morbimortalidad futura. La utilización de métodos de monitorización continua nos permitiría su temprana detección, identificando precozmente la población de riesgo de cara a tomar medidas encaminadas a modificar su curso, previniendo su cronificación y efectos pronósticos deletéreos.

Finalmente, debemos señalar que este trabajo no está exento de limitaciones. En primer lugar mencionaremos el limitado número de pacientes, procedentes todos ellos de un mismo Centro. Sin embargo, ello se contrarresta con la homogeneidad de la muestra, para lo que se establecieron múltiples y estrictos criterios de

exclusión en el momento del reclutamiento. Asimismo, toda la valoración cardiovascular de los pacientes fue llevada a cabo por un único especialista en Cardiología, con avalada experiencia en este campo y más específicamente en la electrofisiología y la ecocardiografía. Igualmente todos los estudios sonográficos cardiacos se llevaron a cabo en el periodo interdiálisis con los pacientes en situación de euvolemia. También señalaremos que se consiguió una elevada sensibilidad diagnóstica en los registros Holter – ECG, analizándose en cada paciente 6 sesiones consecutivas y completas de hemodiálisis, lo que supuso cerca de 24 horas de grabación por cada uno de ellos.

Otra de las limitaciones radica en que se trata de un estudio observacional, aunque debe destacarse el prolongado tiempo de seguimiento (10 años). Precisamente, los notables avances en el campo de la Nefrología en este periodo determinan que las condiciones en las que se inició el estudio difieran en algunos aspectos de las actuales. Destacaremos la práctica desaparición de las membranas celulósicas, el incremento en la utilización de técnicas convectivas, la mayor tecnificación de los monitores, la implementación de sistemas de bio – feedback... Todo ello limita la extrapolación de ciertos resultados a nuestros días pero no resta validez a las conclusiones por cuanto las condiciones de los pacientes eran semejantes para todos ellos.

Capítulo 6.- CONCLUSIONES

1. La sensibilidad del electrocardiograma de superficie para detectar anomalías morfológicas cardiacas y arritmias intradiálisis es escasa.
2. La incidencia de arritmias durante las sesiones de hemodiálisis en pacientes diagnosticados de ERCA es muy elevada.
3. Las arritmias supraventriculares son las más frecuentes durante la hemodiálisis, especialmente las rachas de taquicardia supraventricular.
4. La práctica totalidad de las arritmias son de corta duración, autolimitadas y silentes desde el punto de vista clínico, siendo preciso para su diagnóstico métodos de monitorización electrocardiográfica continua.
5. Las arritmias intradiálisis son más frecuentes conforme avanza la sesión de hemodiálisis.
6. La edad y la dilatación de la aurícula derecha, diagnosticada mediante ecocardiografía, son los factores de riesgo asociados al desarrollo de arritmias supraventriculares intradiálisis.
7. Un elevado descenso porcentual del potasio sérico durante la sesión de diálisis es un factor desencadenante del desarrollo de arritmias supraventriculares en la población susceptible.
8. La patología cardiovascular constituye la primera causa de muerte en nuestra población diagnosticada de ERCA en hemodiálisis.
9. Confirmamos que la edad, la comorbilidad y la inflamación son factores predictores independientes de mortalidad en los pacientes en hemodiálisis.
10. Las arritmias supraventriculares intradiálisis asintomáticas, diagnosticadas mediante registros Holter, constituyen un factor predictor independiente de mortalidad global y cardiovascular en los pacientes en hemodiálisis.
11. Las arritmias supraventriculares intradiálisis silentes se relacionan de forma significativa con la aparición futura de eventos cardiovasculares no fatales.

12. Los pacientes con arritmias supraventriculares silentes, demostradas mediante registros Holter, tienen un elevado riesgo de desarrollar arritmias clínicas y crónicas.
13. Finalmente, como conclusión global de nuestro estudio, podemos afirmar que las arritmias supraventriculares intradiálisis, incluso silentes, son un factor predictor independiente de mortalidad y de eventos cardiovasculares no fatales en los pacientes en hemodiálisis. Dado su carácter asintomático, resulta preceptivo su diagnóstico mediante registros gráficos continuos, debiendo evitarse en la población susceptible los factores desencadenantes, valorando concentraciones de potasio más elevadas en el baño de diálisis.

REFERENCIAS

1. Ortiz A, Covic A, Fliser D, Goldsmith D, Vanholder R, Wiecek A, Zoccali C, London GM; Board of the EURECA Working Group of ERA-EDTA. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet* 2014;383:1831-1843.
2. Collins AJ, Foley RN, Herzog C et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 (Suppl.1):A7.
3. Ritz E, Bommer J. Cardiovascular problems on hemodialysis: current deficits and potential improvement. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4 Suppl 1: S71-78.
4. Cheng X, Nayyar S, Wang M, Li X, Sun Y, Huang W et al. Mortality rates among prevalent hemodialysis patients in Beijing: a comparison with USRDS data. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:724-732.
5. Rayner HC, Zepel L, Fuller DS, Morgenstern H et al. Recovery Time, Quality of Life, and Mortality in Hemodialysis Patients: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2014; 64:86-94.
6. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1296-1305.
7. <http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/reercongson2012.pdf>.
8. Held PJ, Brunner F, Odaka M, Garcia JR, Port FK, Gaylin DS: Five year survival for end-stage renal disease patients in the United States, Europe and Japan, 1982 to 1987. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 451-457.
9. Shik J, Parfrey PS. The clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005; 14: 550-557.
10. Fissell R, Hakim RM. Improving outcomes by changing hemodialysis practice patterns. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013; 22: 675-680.
11. Alpert MA. Sudden cardiac arrest and sudden cardiac death on dialysis: Epidemiology, evaluation, treatment, and prevention. *Hemodial Int*. 2011; 15 Suppl 1: S22-S29.
12. Cai Q, Mukku VK, Ahmad M: Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. *Curr Cardiol Rev* 2013; 9: 331-339.

13. Power A: Stroke in dialysis and chronic kidney disease *Blood Purif* 2013; 36: 179-183 .
14. Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Murray DC, Barre PE, Guttmann R: Impact of renal transplantation on uremic cardiomyopathy. *Transplantation* 1995; 60: 908-914.
15. Choi MJ, Kim JK, Kim SG, Kim SE, Kim SJ, Kim HJ, Song YR. Association between cardiac valvular calcification and myocardial ischemia in asymptomatic high-risk patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis*. 2013; 229: 369-373.
16. Mohamed BA, Yang W, Litt H, Rosas SE. Valvular calcification, inflammation, and mortality in dialysis patients. *J Heart Valve Dis*. 2013; 22: 584-590.
17. Feldman V, Dovrish Z, Weisenberg N, Neuman Y, Amital H. Uremic pericarditis. *Isr Med Assoc J* 2011;13: 256-257.
18. Mandić A, Tomić M, Petrov B, Romić Z. Atrial fibrillation, atrioventricular blocks and bundle branch blocks in hemodialysis patients. *Coll Antropol*. 2012; 36: 1395-1399.
19. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, Lewis J, Rocco M, Toto R, Windus D, Ornt D, Levey AS; HEMO Study Group. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int*. 2004; 65: 2380-2389.
20. Lindner A, Charra B; Sherrard D, Scribner B: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697-701.
21. Gris JC, Branger B, Vecina F, Sabadani B, Fourcade J, Schved JF: Increased cardiovascular risk factors and features of endothelial activation and dysfunction in dialysed uremic patients. *Kidney Int* 1994; 46: 807-813.
22. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 728-736.
23. Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80: 1270-1277.

24. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial.* 2003; 16: 85-94.
25. Moody WE, Edwards NC, Chue CD, Ferro CJ, Townend JN. Arterial disease in chronic kidney disease. *Heart.* 2013; 99: 365-372.
26. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345: 1473 – 1482.
27. Pun PH, Middleton JP. Sudden cardiac death in hemodialysis patients: a comprehensive care approach to reduce risk. *Blood Purif* 2012; 33: 183-189.
28. Allon M. Evidence-based cardiology in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 1934-1943.
29. Ansari A, Kaupke C, Vaziri N, Miller R, Barbari A: Cardiac pathology in patients with end-stage renal disease maintained on hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1993; 16: 31-36.
30. Nickolas TL, Khatri M, Boden-Albala B, Kiryluk K, Luo X, Gervasi-Franklin P, Paik M, Sacco RL. The association between kidney disease and cardiovascular risk in a multiethnic cohort: findings from the Northern Manhattan Study. *Stroke.* 2008; 39: 2876-2879.
31. Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2010;341: C4249.
32. Saeed F, Kousar N, Qureshi K, Laurence TN. A review of risk factors for stroke in patients with chronic kidney disease. *J Vasc Interv Neurol.* 2009;2:126-31.
33. O'Hare AM, Hsu C, Bacchetti P, Johansen KL. Peripheral vascular disease risk factors among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 497-503.
34. Vega A, Pérez García R, Abad S, Verde E, López – Gómez JM, Jofre R, Puerta M, Rodríguez P: Enfermedad vascular periférica: prevalencia, mortalidad y asociación con inflamación en hemodiálisis. *Nefrología* 2008; 28: 311 – 316.
35. O'Hare AM, Johansen KL: Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2838-2847.
36. Verdalles Guzmán U, de la Cueva P, Verde E, García de Vinuesa S, Goicoechea M, Mosse A, López Gómez JM, Luño J Calciphylaxis: fatal complication of

- cardiometabolic syndrome in patients with end stage kidney disease]. *Nefrologia*. 2008; 28: 32-36.
37. Quiroga B, Verde E, Abad S, Vega A, Goicoechea M, Reque J, López-Gómez JM, Luño J. Detection of patients at high risk for non-occlusive mesenteric ischemia in hemodialysis. *J Surg Res*. 2013; 180: 51-55.
38. Raab W: Cardiotoxic substances in the blood and heart muscle in uremia (their nature and action). *J Lab Clin Med* 1944; 29: 715-734.
39. Alhaj E, Alhaj N, Rahman I, Niazi TO, Berkowitz R, Klapholz M. Uremic cardiomyopathy: an underdiagnosed disease. *Congest Heart Fail* 2013; 19: E40-45.
40. Kunz K, Dimitrov Y, Muller S, Chantrel F, Hannedouche T: Uraemic cardiomyopathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Supl.4): 39 – 43.
41. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 1996; 11: 1277-1285.
42. López-Gómez JM, Verde E, Pérez-García R. Blood pressure, left ventricular hypertrophy and long-term prognosis in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl*. 1998; 68: S92-98.
43. Amann K1, Wiest G, Zimmer G, Gretz N, Ritz E, Mall G Reduced capillary density in the myocardium of uremic rats--a stereological study. *Kidney Int*. 1992; 42: 1079-1085.
44. Quiroga B, Villaverde M, Abad S, Vega A, Reque J, López-Gómez JM. Diastolic dysfunction and high levels of new cardiac biomarkers as risk factors for cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients. *Blood Purif*. 2013; 36: 98-106.
45. Payne J, Sharma S, De Leon D, Lu JL, Malakauskas SM, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of echocardiographic abnormalities with mortality in men with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:694-700.
46. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 1284-1289.

47. Pomini G, Salvo P, Torchiarella C, Lucangeli A, Ruffatti A, Naso A, Gribaldo R. Relationship between late ventricular potentials and ventricular arrhythmias in patients in chronic dialysis treatment. *Minerva Cardioangiol.* 1997; 45: 155-165.
48. Covic A, Voroneanu L, Goldsmith D. The effects of vitamin D therapy on left ventricular structure and function - are these the underlying explanations for improved CKD patient survival? *Nephron Clin Pract.* 2010; 116: c187-195.
49. Glassock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4 Suppl 1: S79-91.
50. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial.* 2003; 16: 101-105.
51. Semple DJ, Bhandari S, Seymour AM. Uremic cardiomyopathy is characterized by loss of the cardioprotective effects of insulin. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012; 303: F1275-1286.
52. Kennedy DJ, Vetteth S, Periyasamy SM, Kanj M, Fedorova L, Kolodkin NI, Lakatta EG, Shapiro JI. Central role for the cardiotonic steroid marinobufagenin in the pathogenesis of experimental uremic cardiomyopathy. *Hypertension* 2006;47:488-495.
53. Jung S, Querfeld U, Müller D, Rudolph B, Peters H, Krämer S. Submaximal suppression of parathyroid hormone ameliorates calcitriol-induced aortic calcification and remodeling and myocardial fibrosis in uremic rats. *J Hypertens.* 2012; 30: 2182-2191.
54. Sone M, Tamiya E, Takabe T, Hirano Y, Koide H, Okazaki S, Okai I, Nishino A, Miyazaki T, Daida H. Aortic and mitral valvular calcification in patients undergoing hemodialysis for 10 years or more and their prognosis. *Int J Cardiol* 2013;164:123-125.
55. Covic A, Goldsmith JA, Georgescu G, Venning MC, Ackrill P: Echocardiographic findings in long-term, long-hour hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1996; 45: 104-110.
56. Panuccio V, Tripepi R, Tripepi G, Mallamaci F, Benedetto FA, Cataliotti A, Bellanuova I, Giaccone G, Malatino LS, Zoccali C. Heart valve calcifications, survival,

- and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 479 – 483.
57. Takahashi H, Ishii H, Aoyama T, Kamoi D, Kasuga H, Maruyama S, Matsuo S, Yuzawa Y. Association of cardiac valvular calcifications and C-reactive protein with cardiovascular mortality in incident hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2013;61:254-261.
58. Doultou T, Sabharwal N, Cairns HS, Schelenz S, Eykyn S, O'Donnell P, Chambers J, Austen C, Goldsmith DJ. Infective endocarditis in dialysis patients: new challenges and old. *Kidney Int.* 2003; 64: 720-727.
59. Jones DA, McGill LA, Rathod KS, Matthews K, Gallagher S, Uppal R, Mills PG, Das S, Yaqoob M, Ashman N, Wragg A. Characteristics and outcomes of dialysis patients with infective endocarditis. *Nephron Clin Pract.* 2013; 123: 151-156.
60. Nori US, Manoharan A, Thornby JI, Yee J, Parasuraman R, Ramanathan V. Mortality risk factors in chronic haemodialysis patients with infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 2184-2190.
61. Gunukula SR, Spodick DH. Pericardial disease in renal patients. *Semin Nephrol.* 2001; 21: 52-56.
62. Bailey RA, Kaplan AA: Intradialytic cardiac arrhythmias. *Semin Dial* 1994; 7: 57-58.
63. Ramirez G, Brueggemeyer C, Newton J: Cardiac arrhythmias on hemodialysis in chronic renal failure patients. *Nephron* 1984; 36: 212-218.
64. Winkelmayr WC, Patrick AR, Liu J, Brookhart MA, Setoguchi S. The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 349-357.
65. Goldstein BA, Arce CM, Hlatky MA, Turakhia M, Setoguchi S, Winkelmayr WC. Trends in the incidence of atrial fibrillation in older patients initiating dialysis in the United States. *Circulation.* 2012; 126: 2293-2301.
66. Genovesi S, Pogliani D, Faini A, Valsecchi MG, Riva A, Bonforte G, DeVecchi A, DeCristofaro V, Buccianti G, Vincenti A. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46: 897-902.

67. Vazquez E, Sanchez-Perales C, Garcia-Garcia F, Castellano P, Garcia-Cortes MJ, Liebana A, Lozano C. Atrial fibrillation in incident dialysis patients. *Kidney Int.* 2009; 76: 324-330.
68. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, Kerr PG, Young EW, Robinson BM. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int.* 2010; 77: 1098-1106.
69. Abe S, Yoshizawa M, Nakanishi N, Yazawa T, Yokota K, Honda M, Sloman G. Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. *Am Heart J.* 1996; 131: 1137-1144.
70. Fabbian F, Catalano C, Lambertini D, Tarroni G, Bordin V, Squerzanti R, Gilli P, Di Landro D, Cavagna R. Clinical characteristics associated to atrial fibrillation in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2000; 54: 234-239.
71. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, Soliman EZ, Coresh J. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the ARIC study. *Circulation.* 2011;123:2946-2953.
72. Holter NJ: New method for heart studies. *Science* 1961; 34: 1214 – 1220.
73. Lown B, Graboys TB. Management of patients with malignant ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol.* 1977; 39: 910-918.
74. Wizemann V, Kramer W, Funke T, Shuttede G: Dialysis induced cardiac arrhythmias: Fact or Fiction? *Nephron* 1985; 39: 356-380.
75. Bosch A, Ulmer HE, Keller HE, Bonzel KE, Schärer K Electrocardiographic monitoring in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 1990;4:140-144.
76. Saragoca MA, Canziani ME, Cassiolato JL: Left ventricular hypertrophy as a risk factor for arrhythmias in hemodialysis patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17: 136-138.
77. Vázquez E, Sánchez-Perales C, Borrego F, García-Cortés MJ, Lozano C, Guzmán M, Gil JM, Borrego MJ, Pérez V. Influence of atrial fibrillation on the morbidity-mortality of patients on hemodialysis. *Am Heart J.* 2000; 140: 886-890.

78. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int.* 1998; 54: 1720-1725.
79. Korzets A, Ori Y, Herman M. Serum potassium levels and atrial fibrillation in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 1090-1091.
80. Surana SP, Pun PH, Keithi-Reddy SR, Spiegel SM, Middleton JP, Singh AK. Sudden cardiac arrest in ESRD patients. *Clin Nephrol.* 2014; 81: 121-131.
81. Green D, Roberts PR. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients with chronic kidney disease. *J Ren Care.* 2010; 36 Suppl 1: 54-60.
82. Abbott KC, Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY. Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States: risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol.* 2003; 4: 1-10.
83. Chou CY, Kuo HL, Wang SM, Liu JH, Lin HH, Liu YL, Huang CC. Outcome of atrial fibrillation among patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 1225-1230.
84. Fujii H, Kim JI, Yoshiya K, Nishi S, Fukagawa M. Clinical characteristics and cardiovascular outcomes of hemodialysis patients with atrial fibrillation: a prospective follow-up study. *Am J Nephrol.* 2011; 34: 126-134.
85. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 3816-3822.
86. Chen LY, Sotoodehnia N, Bužková P, Lopez FL, Yee LM, Adabag S, Konety S, Folsom AR, Siscovick D, Alonso A. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death. *JAMA Int Med* 2013; 173:29-35.
87. Denker S, Lehmann M, Mahmud R, Gilbert C, Akhtar M. Facilitation of ventricular tachycardia induction with abrupt changes in ventricular cycle length. *Am J Cardiol.* 1984; 53: 508-515.
88. Zipes DG: Genesis of cardiac arrhythmias: Electrophysiological considerations. En: Braunwald E (Ed.): *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 5 ed. WB Saunders Co. Philadelphia, 1997; pp: 548-592.

89. Gaztañaga L, Marchlinski FE, Betensky BP. Mechanisms of cardiac arrhythmias. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65:174-185.
90. The Task Force of the Working Group on arrhythmias of the European Society of Cardiology: The Sicilian Gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Eur Heart J* 1991; 12: 1102-1111.
91. Cabo C, Wit AL. Cellular electrophysiologic mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cardiol Clin.* 1997;15:517-538.
92. Matsuyama TA, Tanaka H, Adachi T, Jiang Y, Ishibashi-Ueda H, Takamatsu T. Intrinsic left atrial histoanatomy as the basis for reentrant excitation causing atrial fibrillation/flutter in rats. *Heart Rhythm.* 2013;10:1342-1348.
93. Munger TM, Wu LQ, Shen WK. Atrial fibrillation. *J Biomed Res.* 2014;28:1-17.
94. Villacastin JP, Pérez N, Moreno J: Epidemiología de la fibrilación auricular en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66: 561-565.
95. Gladstone DJ, Spring M and EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2014;370:2467-2477.
96. Bastiaenen R, Batchvarov V, Gallagher MM. Ventricular automaticity as a predictor of sudden death in ischaemic heart disease. *Europace.* 2012;14:795-803.
97. Ataklte F, Erqou S, Laukkanen J, Kaptoge S. Meta-analysis of ventricular premature complexes and their relation to cardiac mortality in general populations. *Am J Cardiol.* 2013;112:1263-1270.
98. Vogler J, Breithardt G, Eckardt L. Bradyarrhythmias and conduction blocks. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65: 656-667.
99. Hanon S, Shapiro M, Schweitzer P. Early history of the pre-excitation syndrome. *Europace.* 2005; 7: 28-33.
100. Milliez P, Slama R. Wolff-Parkinson-White syndrome. *Rev Prat.* 2004; 54: 1747-1753.
101. Pappone C, Radinovic A, Santinelli V. Sudden death and ventricular preexcitation: is it necessary to treat the asymptomatic patients? *Curr Pharm Des.* 2008; 14: 762-765.

102. Almendral J, Castellanos E, Ortiz M. Paroxysmal supraventricular tachycardias and preexcitation syndromes. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65: 456-469.
103. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ: Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998; 339: 799-805.
104. Kolettis TM. Coronary artery disease and ventricular tachyarrhythmia: pathophysiology and treatment. *Curr Opin Pharmacol.* 2013; 13: 210-217.
105. Gruppo Emodialisi e Patologie Cardiovascolari. Multicentre, cross-sectional study of ventricular arrhythmias in chronically hemodialysed patients. *Lancet* 1988; 6: 305-309.
106. Jeren-Strujić B, Raos V, Jeren T, Horvatin-Godler S. Comparative study of mitral annular calcification with cardiac arrhythmias in dialysis patients. *Coll Antropol.* 1997;21:167-174.
107. Rutledge MR, Farah V, Adeboye AA, Seawell MR, Bhattacharya SK, Weber KT. Parathyroid hormone, a crucial mediator of pathologic cardiac remodeling in aldosteronism. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013; 27: 161-170.
108. Chakko S, Girgis I, Contreras G, Perez G, Kessler K, Myerburg RJ: Effects of hemodialysis on left ventricular diastolic filling. *Am J Cardiol* 1997; 79: 106-108.
109. Rosenberg MA, Manning WJ. Diastolic dysfunction and risk of atrial fibrillation: a mechanistic appraisal. *Circulation.* 2012; 126: 2353-2362.
110. Kimura K, Tabei K, Asano Y, Hosoda S: Cardiac arrhythmias in hemodialysis patients. *Nephron* 1989; 53: 201-207.
111. Eckstein J, Verheule S, de Groot NM, Allessie M, Schotten U Mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation in chronically dilated atria. *Prog Biophys Mol Biol.* 2008; 97: 435-451.
112. Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. *Int J Cardiol.* 2013; 167: 2412-2420.
113. Middleton JP. Predisposition to arrhythmias: electrolytes, uremic fibrosis, other factors. *Semin Dial.* 2011; 24: 287-289.

114. Green D, Green HD, New DI, Kalra PA. The clinical significance of hyperkalaemia-associated repolarization abnormalities in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 99-105.
115. Spiegel DM. Magnesium in chronic kidney disease: unanswered questions. *Blood Purif*. 2011; 31: 172-176.
116. Krijthe BP, Heeringa J, Kors JA, Hofman A, Franco OH, Witteman JC, Stricker BH. Serum potassium levels and the risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 5411-5415.
117. Choi JS, Kim YA, Kim HY, Oak CY, Kang YU, Kim CS, Bae EH, Ma SK, Ahn YK, Jeong MH, Kim SW. Relation of serum potassium level to long-term outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2014; 113: 1285-1290.
118. Goyal A, Spertus JA, Gosch K, Venkitachalam L, Jones PG, Van den Berghe G, Kosiborod M. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA*. 2012; 307: 157-164.
119. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Hu L, O`Dea R, Murray DC, Barre PE: Hypocalcemia, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Nephrol* 1996; 16: 386-393.
120. Gromadziński L, Januszko-Giergielewicz B, Pruszczyk P. Hypocalcemia is related to left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. *J Cardiol*. 2014; 63: 198-204.
121. Newman DB1, Fidahussein SS, Kashiwagi DT, Kennel KA, Kashani KB, Wang Z, Altayar O, Murad MH. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Heart Fail Rev*. 2014; 19: 199-205.
122. Savica V, Bellinghieri G, Monardo P, Muraca U, Santoro D. An update on calcium metabolism alterations and cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease: questions, myths and facts. *J Nephrol*. 2013; 26: 456-464.
123. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol*. 2010; 6: 274-285.

124. Redaelli B, Sforzini S, Bonoldi L, Limido D; Pincella G; Viganò MR; Dadone C; Beretta P; Mascia F: Potassium removal as a factor limiting the correction of acidosis during dialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1982; 19: 366-371.
125. Robinson TG, Carr SJ. Cardiovascular autonomic dysfunction in uremia. *Kidney Int.* 2002; 62: 1921-1932.
126. Rubinger D, Backenroth R, Sapoznikov D. Sympathetic nervous system function and dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Semin Dial.* 2013; 26: 333-343.
127. Jassal SV, Coulshed SJ, Douglas JF, Stout RW : Autonomic neuropathy predisposing to arrhythmias in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 : 219-223.
128. Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res.* 2014; 114: 1004-1021.
129. Park HW, Shen MJ, Lin SF, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS. Neural mechanisms of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol.* 2012; 27: 24-28.
130. Ksiazek A, Załuska W. Sympathetic overactivity in uremia. *J Ren Nutr.* 2008; 18: 118-121.
131. Vincenti A, Passini E, Fabbrini P, Luise MC, Severi S, Genovesi S. Recurrent intradialytic paroxysmal atrial fibrillation: hypotheses on onset mechanisms based on clinical data and computational analysis. *Europace.* 2014; 16: 396-404.
132. Parfrey PS, foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE : Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1428-1434.
133. Buiten MS, de Bie MK, Rotmans JI, Gabreëls BA, Jukema JW, Rabelink TJ, van Erven L. The dialysis procedure as a trigger for atrial fibrillation: new insights in the development of atrial fibrillation in dialysis patients. *Heart* 2014;100:685-690.
134. Kyriakidis M, Voudiclaris S, Kremastinos D, Robinson-Kyriakidis C, Toutouzas P, Komninos Z, Avgoustakis D. Cardiac arrhythmias in chronic renal failure? Holter monitoring during dialysis and everyday activity at home. *Nephron* 1984;38:26-29.

135. Erem C, Kulan K, Tuncer C, Bostan M, Mocan Z, Komsuoğlu B. Cardiac arrhythmias in patients on maintenance hemodialysis. *Acta Cardiol.* 1997; 52: 25-36.
136. Morales MA, Gremigni C, Dattolo P, Piacenti M, Cerrai T, Fazi A, Pelosi G, Vergassola R, Maggiore Q: Signal-averaged ECG abnormalities in hemodialysis patients. Role of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 668-673.
137. Sanghavi S, Whiting S, Uribarri J. Potassium balance in dialysis patients. *Semin Dial.* 2013; 26: 597-603.
138. Rombola G, Colussi G, De Ferrari ME, Frontini A, Minetti L: cardiac arrhythmias and electrolyte changes during hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 318-322.
139. Redaelli B; Locatelli F; Limido D; Andrulli S; Signorini MG; Sforzini S; Bonoldi L; Vincenti A; Cerutti S; Orlandini G : Effect of a new model of hemodialysis potassium removal on the control of ventricular arrhythmias. *Kidney Int* 1996; 50: 609-617.
140. Toussaint N, Cooney P, Kerr PG. Review of dialysate calcium concentration in hemodialysis. *Hemodial Int.* 2006; 10: 326-337.
141. Pun PH, Horton JR, Middleton JP. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 797-803.
142. Kolte D, Vijayaraghavan K, Khera S, Sica DA, Frishman WH. Role of magnesium in cardiovascular diseases. *Cardiol Rev.* 2014; 22: 182-192.
143. Afshinnia F, Doshi H, Rao PS. The effect of different dialysate magnesium concentrations on QTc dispersion in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2012; 34: 408-412.
144. Elsharkawy MM, Youssef AM, Zayoon MY. Intradialytic changes of serum magnesium and their relation to hypotensive episodes in hemodialysis patients on different dialysates. *Hemodial Int.* 2006; 10 Suppl 2: S16-23.
145. Pakfetrat M, Roozbeh Shahroodi J, Malekmakan L, Zare N, Hashemi Nasab M, Hossein Nikoo M. Is there an association between intradialytic hypotension and serum magnesium changes? *Hemodial Int.* 2010; 14: 492-497.

146. Di Iorio B, Torraca S, Piscopo C, Sirico ML, Di Micco L, Pota A, Berardino L, Morrone LF, Russo D. Dialysate bath and QTc interval in patients on chronic maintenance hemodialysis: pilot study of single dialysis effects. *J Nephrol.* 2012; 25: 653-660.
147. Sipahioglu MH, Kocyigit I, Unal A, Karakurt M, Celik A, Tokgoz B, Oymak O, Utas C. Effect of serum electrolyte and bicarbonate concentration changes during hemodialysis sessions on heart rate variability. *J Nephrol.* 2012; 25: 1067-1074.
148. Pun PH, Lehrich RW, Honeycutt EF, Herzog CA, Middleton JP. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int.* 2011; 79: 218-227.
149. Tekce H, Ozturk S, Aktas G, Tekce BK, Erdem A, Ozyasar M, Duman TT, Yazici M. The effects of a single dialysis session on atrial electromechanical conduction times and functions. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37:622-30.
150. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the ATRIA Study. *JAMA.* 2001; 285:2370-2375.
151. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the DOPPS. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 3270-3277.
152. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-383.
153. Di Iorio B, Cillo N, Cirillo M, De Santo NG. Charlson Comorbidity Index is a predictor of outcomes in incident hemodialysis patients and correlations with phase angle and hospitalization. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 330-336.
154. Haywood G, Davies E. Atrial fibrillation: relieving symptoms and managing risk. *Clin Med.* 2013; 13: 607-609.
155. Gaillard N, Deltour S, Vilotijevic B, Hornych A, Crozier S, Leger A, Frank R, Samson Y. Detection of paroxysmal atrial fibrillation with transtelephonic EKG in TIA or stroke patients. *Neurology.* 2010;74:1666-1670.

-
156. Locatelli F, Canaud B. Dialysis adequacy today: a European perspective. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 3043-3048.
157. Walton T, Thomas R. Cardiovascular agents. *Semin Dial*. 2010; 23: 480-482.
158. Shu J, Zhou J, Patel C, Yan GX. Pharmacotherapy of cardiac arrhythmias--basic science for clinicians. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:1454-1465.
159. Wijffels MC, Crijns HJ. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation. *Cardiol Clin*. 2004; 22: 63-69.
160. Reinecke H, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Treszl A, Engelbertz C, Eckardt L, Meinertz T on behalf of AFNET Study Group. Morbidity and treatment in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Kidney Int*; 2014 doi:10.1038/ki.2014.195.
161. Takigawa M, Kuwahara T, Takahashi A, Kobori A, Takahashi Y, Okubo K, Hikita H, Hirao K, Isobe M. The impact of haemodialysis on the outcomes of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2014; 16: 327-334.
162. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the ESC. *Europace*. 2010; 12: 1360-1420.
163. Seliger SL, Gillen DL, Tirschwell D, Wasse H, Kestenbaum BR, Stehman-Breen CO. Risk factors for incident stroke among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 2623-2631.
164. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012; 367: 625-635.
165. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 2223-2233.
166. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001; 285: 2864-2870.

167. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1500-1510.
168. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 1339-1348.
169. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Humphries KH, Tu JV, Guo H, Pilote L. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation*. 2014; 129:1196-1203.
170. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Pun PH, Ritz E. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011;80:572-586.
171. Wang A, Ninomiya T et al. Effect of Hemodiafiltration or Hemofiltration Compared With Hemodialysis on Mortality and Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Failure: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis* 2014;63:968-978.
172. Wellens HJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, Buxton AE, Goldberger JJ, Hohnloser SH, Myerburg RJ, Simoons ML, Tijssen J, Voors A, Wilde AA. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J* 2014;35:1642-1651.
173. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998; 98: 946-952.
174. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, Cha SS, Gersh BJ, Seward JB, Tsang TS. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:986-992.
175. Conen D, Chae CU, Glynn RJ, Tedrow UB, Everett BM, Buring JE, Albert CM. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2011; 305:2080-2087.

176. Gotch FA y Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 1985; 28 (3):526-534.
177. Daugirdas JT: Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: An analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1205-1213.
178. Gardner CJ, Brown S, Hagen-Ansert S et al. Guidelines for cardiac sonographer education: report of the American Society of Echocardiography Sonographer Education and Training Committee. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:635-639.
179. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55:613-618.
180. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2004.
181. Szklo M and Nieto FJ *Epidemiology: Beyond the Basics*. Chapter 7, "Stratification and Adjustment: Multivariate Analysis in Epidemiology," page 257. MD 2000; Aspen Publishers, Gaithersburg.
182. Foley RN. Clinical epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, and cardiac failure. *Semin Dial*. 2003;16:111-117.
183. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M, Ojo A, Dries DL, Bazzano L, Mohler ER, Wright JT, Feldman HI. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort. *Am Heart J*. 2010; 159:1102-1107.
184. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56: 221-229.
185. Portolés J, López-Gómez JM, Aljama P. A prospective multicentre study of the role of anaemia as a risk factor in haemodialysis patients: the MAR Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22:500-507.
186. Hüting J, Kramer W, Schütterle G, Wizemann V. Analysis of left-ventricular changes associated with chronic hemodialysis. A noninvasive follow-up study. *Nephron*. 1988; 49:284-290.

187. Covic AC, Buimistriuc LD, Green D, Stefan A, Badarau S, Kalra PA. The prognostic value of electrocardiographic estimation of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2013;18:188-198.
188. Bozbas H, Atar I, Yildirim A, Ozgul A, Uyar M, Ozdemir N, Muderrisoglu H, Ozin B. Prevalence and predictors of arrhythmia in end stage renal disease patients on hemodialysis. *Ren Fail.* 2007;29:331-339.
189. Ansari N, Manis T, Feinfeld DA. Symptomatic atrial arrhythmias in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2001; 23:71-76.
190. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Køber L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation.* 2010;121:1904-1911.
191. Frost L, Mølgaard H, Christiansen EH, Jacobsen CJ, Pilegaard H, Thomsen PE.: Atrial ectopic activity and atrial fibrillation/flutter after coronary artery bypass surgery. *Int J Cardiol.* 1995; 50: 153-162.
192. Vincenti A, Passini E, Fabbrini P, Luise MC, Severi S, Genovesi S. Recurrent intradialytic paroxysmal atrial fibrillation: hypotheses on onset mechanisms based on clinical data and computational analysis. *Europace.* 2014;16:396-404.
193. Brigadeau F, Lacroix D. Natural history and outcomes of atrial fibrillation. *Rev Prat.* 2013; 63: 193-197.
194. Chen W, Frangogiannis NG. The role of inflammatory and fibrogenic pathways in heart failure associated with aging. *Heart Fail Rev.* 2010; 15: 415-422.
195. Di Leo R, Vita G, Messina C, Savica V. Autonomic function in elderly uremics studied by spectral analysis of heart rate. *Kidney Int.* 2005; 67: 1521-1525.
196. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am.* 2008; 92:17-40.
197. He YM, Yang XJ, Hui J, Jiang TB, Song JP, Liu ZH, Jiang WP. Low serum albumin levels in patients with paroxysmal atrial fibrillation. What does it mean? *Acta Cardiol* 2006; 61: 333-337.
198. Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:2021-2028.

199. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104:2886-91.
200. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, Van Wagoner DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108:3006-3010.
201. Hatzinikolaou-Kotsakou E, Tziakas D, Hotidis A, Stakos D, Papanas N, Chalikias G, Maltezos E, Hatseras DI. Relation of C-reactive protein to the first onset and the recurrence rate in lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2006;97:659-661.
202. Friedrichs K, Klinke A, Baldus S. Inflammatory pathways underlying atrial fibrillation. *Trends Mol Med*. 2011;17:556-563.
203. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;89:724-730.
204. Abbott KC, Agodoa LY. Hospitalizations for valvular heart disease in chronic dialysis patients in the United States. *Nephron*. 2002;92:43-50.
205. Acar G, Akçay A, Doğan E, Işık IO, Sökmen A, Sökmen G, Sayarlioğlu H, Tuncer C. The prevalence and predictors of atrial fibrillation in hemodialysis patients. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2010;38:8-13.
206. Atar I, Konaş D, Açikel S, Külah E, Atar A, Bozbaş H, Ozdemir N, Müderrisoğlu H, Ozin B. Frequency of atrial fibrillation and factors related to its development in dialysis patients. *Int J Cardiol*. 2006;106:47-51.
207. Xiao HB, Rizvi SA, McCrea D, Kaufman B. The association of chronic atrial fibrillation with right atrial dilatation and left ventricular dysfunction in the elderly. *Med Sci Monit*. 2004;10:516-520.
208. Severi S, Pogliani D, Fantini G, Fabbrini P, Viganò MR, Galbiati E, Genovesi S: Alterations of atrial electrophysiology induced by electrolyte variations: combined computational and P-wave analysis. *Europace* 2010; 12: 842-849.

209. Näppi SE, Virtanen VK, Saha HH, Mustonen JT, Pasternack AI. QTc dispersion increases during hemodialysis with low-calcium dialysate. *Kidney Int.* 2000; 57: 2117-2122.
210. Santoro A, Mancini E, London G, Mercadal L, Cagnoli L, Grandi E, Severi S, Cavalcanti S: Patients with complex arrhythmias during and after haemodialysis suffer from different regimens of potassium removal. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23:1415-1421.
211. Krueger MW, Severi S, Rhode K, Genovesi S, Weber FM, Vincenti A, Fabbrini P, Dössel O. Alterations of atrial electrophysiology related to hemodialysis session: insights from a multiscale computer model. *J Electrocardiol.* 2011; 44: 176-183.
212. Singh AK, Fishbane S. The optimal hemoglobin in dialysis patients- a critical review. *Semin Dial.* 2008;21:1-6.
213. Zyga S, Christopoulou G, Malliarou M. Malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in patients with end-stage renal disease. *J Ren Care.* 2011; 37:12-15.
214. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev.* 2013; 9:123-127.
215. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:864-881.
216. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation.* 1994;89:224-227.
217. Sanna T, Diener HC, Passman RS and CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014;370:2478-2486.
218. Vázquez E, Sánchez-Perales C, Lozano C, García-Cortés MJ, Borrego F, Guzmán M, Pérez P, Borrego J, Pérez V. Comparison of prognostic value of atrial fibrillation versus sinus rhythm in patients on long-term hemodialysis. *Am J Cardiol.* 2003;92:868-871.

219. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 2003;63:793-808.
220. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, Leccisotti L, Camici PG. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:19-26.
221. Reinier K, Marijon E, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Gunson K, Jui J, Chugh SS. The association between atrial fibrillation and sudden cardiac death: the relevance of heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2:221-227.
222. Berton G, Cordiano R, Cucchini F, Palatini P. Atrial fibrillation during acute myocardial infarction: association with all-cause mortality and sudden death after 7-year of follow-up. *Int J Clin Pract.* 2009;63:712-721.
223. Reinier K, Chugh SS. An intersection of atrial fibrillation with sudden death: look both ways, and proceed with caution. *JAMA Intern Med.* 2013;173:35-37.
224. Lopshire JC, Zipes DP. Sudden cardiac death: better understanding of risks, mechanisms, and treatment. *Circulation.* 2006;114:1134-1136.
225. Pun PH, Herzog CA, Middleton JP. Improving ascertainment of sudden cardiac death in patients with end stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:116-122.
226. Subramanian G, Silva J, Silver FL, Oczkowski W, Gould L, O'Donnell MJ. Risk factors for posterior compared to anterior ischemic stroke: an observational study of the Registry of the Canadian Stroke Network. *Neuroepidemiology.* 2009;33:12-16.
227. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Hohnloser SH; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2012;366:120-129.
228. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:914-920.

229. Stack AG1, Mohammed A, Hanley A, Mutwali A, Nguyen H. Survival trends of US dialysis patients with heart failure: 1995 to 2005. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1982-1999.
230. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Tegegne GG. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:672-681.
231. Maduell F, Moreso F, Pons M, Torres F, Campistol JM, Martinez-Castelao A; ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:487-497.
232. Cho AH, Lee SB, Han SJ, Shon YM, Yang DW, Kim BS. Impaired kidney function and cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke. *Neurology*. 2009;73:1645-1648.
233. Sozio SM, Armstrong PA, Coresh J, Jaar BG, Fink NE, Plantinga LC, Powe N, Parekh RS. Cerebrovascular disease incidence, characteristics, and outcomes in patients initiating dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:468-477.