

Estado de los receptores adrenérgicos en los pacientes hemodializados normotensos y con hipotensión crónica. Efecto del tratamiento con rHu-EPO sobre el sistema nervioso simpático y de los receptores α_2 -adrenérgicos

Núria Esforzado Armengol, Aleix Cases Amenós, Mariona Bono Illa, Jordi Calls Ginesta, J. Vicente Torregrosa Prats, Josep Lopez-Pedret

Resumen

En la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) existe una disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA). Aunque la etiología de la hipotensión crónica en la IRCT es todavía desconocida, se ha sugerido que la disfunción del SNA podría jugar un papel importante en la misma. Por otro lado, el mecanismo de la hipertensión arterial (HTA) que aparece durante el tratamiento con eritropoyetina recombinante (rHuEPO) es todavía poco conocido. Las técnicas de «binding» han permitido estudiar los receptores adrenérgicos (RA), que son los efectores del SNA a nivel de los órganos diana.

A fin de evaluar el estado de los receptores adrenérgicos en la uremia y la hipotensión crónica en la IRCT, se determinó la densidad y afinidad de los RA- α_2 (en plaqueta entera utilizando como ligando la ^3H -metilyohimbina) y de los RA- β_2 (en linfocito y utilizando el ligando hidrofílico ^3H -CGP 12177), así como la respuesta β_2 -adrenérgica estimada como la acumulación de AMP cíclico tras la estimulación «in vitro» de linfocitos con isoproterenol en 17 pacientes hemodializados (HD) hipotensos, 17 pacientes HD normotensos y 17 controles sanos. Asimismo, se ha analizado el efecto del tratamiento con rHuEPO sobre el sistema nervioso simpático y los receptores α_2 -adrenérgicos en 9 pacientes HD.

Los niveles plasmáticos de noradrenalina (NA_p) y de adrenalina (A_p) estaban elevados en los pacientes hemodializados con respecto a los controles ($p < 0.025$). Los niveles plasmáticos de catecolaminas eran superiores en los pacientes HD hipotensos con respecto a los pacientes HD normotensos, aunque sólo se hallaron diferencias significativas en los niveles de A_p ($p < 0.025$). Por otro lado, la densidad de RA- α_2 estaba disminuida en los pacientes HD hipotensos respecto a los pacientes HD normotensos y a los controles sanos ($p < 0.01$), mientras que no se hallaron diferencias entre estos dos últimos grupos. La densidad de los RA- β_2 en los pacientes HD hipotensos era menor respecto a los pacientes HD normotensos ($p < 0.05$), pero no se hallaron diferencias con los controles. La afinidad (K_d) de los RA- α_2 y los RA- β_2 era similar en los tres grupos. La respuesta β_2 -adrenérgica estaba disminuida en los pacientes HD hipotensos respecto a los pacientes normotensos y a los controles ($p < 0.05$). En los controles sanos, pero no en ninguno de

los dos grupos de pacientes, se observó una correlación inversa entre niveles de adrenalina y de receptores α_2 ($r = -0.65$, $p < 0.01$) y β_2 -adrenérgicos ($r = -0.62$, $p < 0.01$).

Finalmente, la corrección de la anemia con rHu-EPO en los pacientes hemodializados, se acompañó de un aumento no significativo de la presión arterial, y de un incremento de los niveles plasmáticos de NA_p y A_p ($p < 0.05$), y una disminución de la densidad de los receptores α_2 -adrenérgicos ($p < 0.01$) a los 3 meses.

Así pues, en la uremia los niveles normales de receptores adrenérgicos en presencia de unos niveles elevados de catecolaminas y de ausencia de correlación con los niveles de adrenalina, sugieren que la regulación de los receptores adrenérgicos está alterada. Además, la resistencia periférica a la acción de las catecolaminas descrita en los pacientes urémicos con hipotensión crónica parece relacionada con una disminución de la densidad y de la respuesta de los receptores adrenérgicos. Por último, el tratamiento con rHuEPO induce un aumento en los niveles plasmáticos de catecolaminas y una disminución secundaria de la densidad de los receptores α_2 -adrenérgicos.

PALABRAS CLAVE: Receptores adrenérgicos. rHu-EPO. Hipotensión crónica.

The state of adrenoceptors in haemodialysed patients with normal blood pressure and chronic hypotension. The effect of rHu-EPO treatment on the sympathetic nervous system and the alpha²-adrenoceptors

The autonomic nervous system (ANS) function is impaired in uremia. Although the pathogenesis of chronic hypotension in uremia is unknown, the ANS dysfunction has been implicated in his disorder. On the other hand, the pathophysiology of hypertension occurring during rHuEPO therapy has not been fully elucidated. The development of binding techniques has allowed the study of adrenergic receptors, which are the effectors of the ANS in target tissues.

In order to evaluate the state of adrenergic receptors in these situations, we evaluated the characteristics of α_2 -adrenérgic (α_2 -A) receptors (in intact platelets using [^3H]-methilyohimbine as a ligand) and β_2 -adrenérgic (β_2 -A) receptors (in intact lymphocytes using the hydrophilic ligand [^3H]-CGP 12177), as well as β_2 -adrenérgic response estimated as the increase of cAMP

after «in vitro» stimulation of lymphocytes with isoproterenol in 17 hypotensive HD patients, 17 normotensive HD patients and 17 controls. Furthermore, we analyzed the effect of rHuEPO treatment on the sympathetic activity and α_2 -A in 9 HD patients.

Plasma norepinephrine (NE) and epinephrine (E) levels were higher in HD patients than in controls ($p < 0.025$). Plasma catecholamine levels were even higher in hypotensive patients than in normotensive patients, although the differences were significant only for E ($p < 0.05$). α_2 -A density was reduced in hypotensive HD patients with respect to the normotensive HD and controls groups ($p < 0.01$), but there were no differences between the latter groups. In hypotensive HD patients β_2 -A density was lower than in normotensive HD patients ($p < 0.05$), but there were no differences with controls. α_2 -A and β_2 -A affinities (Kd) were similar in the three groups. β_2 -A response was blunted in hypotensive HD patients with respect to the normotensive HD and control groups ($p < 0.05$). In the control group, but not in the two groups of HD patients, α_2 -A ($r = -0.65$, $p < 0.01$) and β_2 -A ($r = -0.62$, $p < 0.01$) densities inversely correlated with plasma epinephrine levels.

Finally, correction of anemia with rHuEPO in HD patients was associated with a nonsignificant increase in blood pressure, an increase in plasma NE and E ($p < 0.05$) and a secondary decrease in α_2 -A density ($p < 0.01$) after 3 months of rHuEPO therapy.

We conclude that the normal density of adrenergic receptors in the presence of high plasma catecholamine levels and the absence of correlation with epinephrine levels suggest an impaired regulation of adrenergic receptors. The peripheral vascular resistance to the adrenergic stimuli reported in uremic patients with chronic hypotension can be ascribed to a reduced adrenergic receptor density and response. rHuEPO therapy induces an increase of plasma catecholamine levels and a secondary decrease of α_2 -adrenergic receptor density.

KEY WORDS: Adrenergic receptors. rHuEPO. Chronic hypotension.

Introducción

La regulación de la presión arterial está alterada en la uremia. La hipertensión arterial (HTA) es la complicación más frecuente, afectando alrededor del 80% de los pacientes afectados de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT)¹. Aunque la prevalencia de hipotensión crónica en estos pacientes es relativamente baja, ésta conlleva una elevada morbilidad^{2,3}.

La mayoría de trabajos publicados hasta el momento se han centrado en el estudio de los mecanismos que intervienen en el desarrollo de la hipotensión durante la sesión de HD, mientras que existen pocos estudios sobre la fisiopatología de la hipotensión crónica que acontece en los pacientes urémicos.

Aunque la etiología de la hipotensión crónica es todavía incierta, se ha sugerido que la disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA), frecuente en los pacientes urémicos, desempeña un papel importante en el desarrollo y mantenimiento de esta entidad^{4,5}. Debido a la complejidad de la estructura anatómica y funcional del SNA, es difícil localizar el nivel en el cual este sistema se halla afectado en el hombre. En la IRCT se han descrito alteraciones en varios segmentos del arco reflejo⁶⁻⁹; sin embargo, se desconoce qué anomalía estaría implicada en la etiopatogenia de la hipotensión crónica asociada a la uremia.

Debido a la dificultad para valorar directamente la actividad simpática en humanos, la mayoría de estudios han estimado indirectamente la actividad simpática mediante maniobras autonómicas o con la determinación de los niveles plasmáticos de catecolaminas en situación basal y/o tras una estimulación simpática.

Diversos estudios en animales de experimentación^{10,11} y humanos¹²⁻¹⁴ han confirmado la existencia de niveles plasmáticos de catecolaminas elevados en la uremia, así como una respuesta presora disminuida a la infusión exógena de noradrenalina^{10,13}. Estas alteraciones son más acusadas en los pacientes urémicos hipotensos¹³. Ello sugiere que en la uremia existe un estado de resistencia vascular a la estimulación adrenérgica, que es más marcado en los pacientes con hipotensión crónica¹³.

Dado que el origen de la resistencia periférica a la acción de las catecolaminas en la uremia parece localizarse a nivel postsináptico se podría postular que podría ser debida a una alteración de los receptores adrenérgicos, que son los efectores del SNA a nivel de los órganos diana (corazón y vasos). En los últimos años, el desarrollo de las técnicas de «radoligandbinding»¹⁵, ha permitido investigar el estado de los receptores adrenérgicos en diversas patologías. Sin embargo, existe poca literatura sobre el estado de los receptores α - y β -adrenérgicos en los pacientes urémicos. Varios autores han podido demostrar, tanto en pacientes urémicos^{16,17}, como en ratas urémicas¹¹, una disminución en la densidad y respuesta de los receptores α_1 - y α_2 -adrenérgicos así como una disminución en la respuesta de los receptores β_2 -adrenérgicos.

La corrección de la anemia con eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) se asocia en un porcentaje elevado de casos con el desarrollo o el agravamiento de una HTA preexistente¹⁸. La fisiopatología de la HTA inducida por rHuEPO no está dilucidada, sin embargo, se ha sugerido la existencia de una activación del sistema nervioso simpático durante el tratamiento con rHuEPO^{19,20}.

Los objetivos de este estudio fueron evaluar el estado de los receptores α_2 - y β_2 -adrenérgicos, así como la respuesta β -adrenérgica en los pacientes hemodializados, especialmente en aquellos pacientes afectados de hipotensión crónica, con el fin de averiguar si una alteración a nivel de estos receptores podría jugar un papel en la fisiopatología de esta entidad en los pacientes urémicos. También se estudió el efecto del tratamiento con rHuEPO sobre la actividad simpática y los receptores α_2 -adrenérgicos. Para el estudio de los receptores α_2 -y β_2 -adrenérgicos se utilizó la plaqueta y el linfocito, respectivamente se utilizó la plaqueta y el linfocito, respectivamente como modelos periféricos, dada: 1) la dificultad de estudiar estos receptores en los órganos diana en el hombre; y 2) la estrecha relación que presentan los receptores en estas células periféricas y los receptores en los órganos diana^{21,22}.

Material y métodos

1. Pacientes

A) PROTOCOLO I: Estudio de los receptores α_2 - y β_2 -adrenérgicos en los pacientes hemodializados hipotensos y normotensos, para determinar si una posible alteración a nivel de los receptores adrenérgicos desempeñaría un papel en la fisiopatología de la hipotensión crónica en la uremia.

Se estudiaron 17 pacientes hemodializados afectados de hipotensión crónica (presión arterial sistólica pre-HD < 100 mmHg durante los últimos tres meses por lo menos), 17 pacientes hemodializados normotensos (presión arterial diastólica < 90 mmHg pre-HD durante los últimos tres meses y que no recibieran ningún tratamiento hipotensor) y 17 controles sanos.

Para la selección de los pacientes se excluyeron a los sujetos afectados de diabetes mellitus, HTA, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, pericarditis, amiloidosis primaria y enfermedad sistémica. Ningún paciente recibía tratamiento hipotensor, antianginoso, ni broncodilatador. La medicación recibida se reducía a rHuEPO, quelantes del fósforo y suplementos vitamínicos. Todos los pacientes eran hemodializados durante 4 horas, 3 veces por semana con máquinas de ultrafiltración controlada (Monitral S. Hospal, Medolla, Italia), y en todos ellos se utilizaron filtros de acetato de celulosa (CA 150, Nissbo Corp. Osaka, Japón) y baño de bicarbonato.

Grupo de pacientes hipotensos: Formado por 17 pacientes (7 mujeres y 10 hombres) con una edad media de 51 ± 12 años, una presión arterial media (PAM) de 65 ± 9 mmHg y un tiempo medio en HD de 11 ± 7 años. Las causas de la IRCT eran: glomerulonefritis crónica (GNC) en 7 pacientes, nefritis intersticial crónica (NIC) en 3, síndrome hemolítico urémico en 1, poliquistosis renal (PQR) en 2, nefroangioesclerosis (NAS) en 1, y no filiada (NNF) en los 3 restantes. La dosis media de rHuEPO recibida por los pacientes de este grupo era de 121 UI/Kg/semana. A todos los pacientes se les determinó la volemia pre-HD mediante albúmina marcada para descartar la existencia de hipovolemia; y se les realizó una ventriculografía isotópica que mostró una fracción de eyección superior al 65% en todos ellos.

Grupo de pacientes normotensos: Formado por 17 pacientes hemodializados normotensos (7 mujeres y 10 hombres), con una edad media de 50 ± 14 años, una PAM de 98 ± 9 mmHg y un tiempo de permanencia en HD de 3 ± 2 años. Las causas de la IRCT eran: GNC en 5, NAS en 4, NIC en 4, PQR en 1 y NNF en los 3 restantes. La dosis media de rHuEPO recibida por los pacientes de este grupo era de 125 UI/Kg/semana.

Grupo de controles sanos: Formado por 17 voluntarios sanos normotensos (10 mujeres y 7 hombres), con una edad media de 46 ± 12 años y una PAM 81 ± 7 mmHg.

A todos los grupos se les determinó en condiciones basales la presión arterial, niveles plasmáticos de cateco-

laminas y características de receptores α_2 - y β_2 -adrenérgicos, así como la respuesta β_2 -adrenérgica «in vitro».

B) PROTOCOLO II: Determinar el efecto del tratamiento con rHuEPO para la corrección de la anemia en pacientes hemodializados sobre la presión arterial, niveles plasmáticos de catecolaminas, y sobre los receptores α_2 -adrenérgicos.

Se incluyeron 9 pacientes con IRCT en programa de HD (4 mujeres y 5 hombres), con una edad media de 43 ± 22 años, una PAM de 81.5 ± 21 mmHg, una PA_{di} de 62.7 ± 19 mmHg, y un tiempo de permanencia en HD de 2.4 ± 2 años. Las causas de la IRCT eran: GNC en 2 pacientes, NIC en 2 pacientes, NAS en 3 pacientes, y NNF en los 2 pacientes restantes. Los motivos de exclusión del estudio fueron los mismos que los aplicados en el apartado anterior.

Los pacientes incluidos en este estudio fueron aquellos en los que se había indicado el inicio de tratamiento con rHuEPO por presentar niveles de hematocrito < 25% y ferritinemias > 100 μ g/ml. El valor medio de hematocrito del grupo antes del tratamiento con rHuEPO era de $23 \pm 2\%$. La dosis inicial de rHuEPO fue de 40 UI/Kg 3 veces por semana por vía e.v., la cual se aumentaba en 20 UI/Kg cada cuatro semanas si no se obtenía una respuesta positiva. El hematocrito objetivo oscilaba entre 30 y 35%. Los pacientes fueron evaluados antes de iniciar el tratamiento y a los tres meses de recibir rHuEPO.

2. Métodos

Todos los estudios se realizaron entre las 8 y 10 a. m., en ayunas, y 48 horas después de la última sesión de HD. La extracción de sangre se efectuó antes del inicio de la sesión de HD en los pacientes. Antes del estudio se procedió a insertar una cánula en una vena antecubital para la obtención de sangre. Después de 45 minutos de reposo en decúbito supino, se determinó la presión arterial mediante un aparato de registro automático de la PA (Critikon Dinamap 845^R, Tampa, Florida), efectuándose 3 tomas en un intervalo de 5 minutos; y se extrajeron 50 ml de sangre para la determinación de catecolaminas y obtención de linfocitos y plaquetas para el estudio de receptores. Asimismo, se determinó el hematocrito.

Las catecolaminas plasmáticas se determinaron por un método radioenzimático seguido de cromatografía en capa fina, utilizando un Kit comercial (Cat-a-Kit, Amersham, Amersham, Reino Unido)²¹.

La densidad y afinidad de los receptores α_2 - y β_2 -adrenérgicos se determinó por técnicas de «radioligandbinding»^{24, 25}. La densidad y afinidad de los receptores α_2 -adrenérgicos se determinó en plaqueta entera utilizando el ligando [³H]-metilyohimbina (actividad específica 82 Ci/mmol)²⁴. La densidad y afinidad de los receptores β_2 -adrenérgicos se determinó en linfocitos (aislados de acuerdo con el método Böyum²⁶) utilizando el ligando hidrofílico [³H]-CGP 12177 (actividad específica 40 Ci/mmol)²⁵. La densidad de los receptores α y β , expresada como sitios de unión por célula, y la constante de disociación

(Kd) se calcularon a partir de las rectas de Scatchard²⁷, utilizando el programa de regresión no lineal LIGAND²⁸.

La respuesta de los receptores β_2 -adrenérgicos se estimó como la producción de AMP cíclico tras la estimulación de los linfocitos con el agonista β -adrenérgico isoproterenol según la técnica empleada en estudios previos²⁹. Los resultados se expresaron en pg AMP cíclico/ 2.25×10^6 linfocitos. Se definió el incremento porcentual del AMP cíclico tras la estimulación con isoproterenol, como el cociente entre la diferencia entre los valores basal y estimulado, y el valor basal.

Resultados

A) Apartado I:

Los tres grupos estudiados eran homogéneos respecto a la edad y sexo. Tampoco había diferencias en los niveles de hematocrito entre los pacientes hemodializados hipotensos y los pacientes hemodializados normotensos. El tiempo de permanencia en HD en los pacientes hipotensos (11 ± 7 años) era superior al de los pacientes normotensos (3 ± 2 años) ($p < 0.01$). No se observó correlación entre la PAM y el tiempo en HD.

Los niveles plasmáticos de noradrenalina y de adrenalina eran superiores en los pacientes hemodializados respecto a los controles ($p < 0.025$). En los pacientes hemodializados afectados de hipotensión crónica los niveles plasmáticos de adrenalina eran superiores respecto a los pacientes hemodializados normotensos ($p < 0.025$), mientras que los niveles plasmáticos de noradrenalina, a pesar de que tendían a ser también superiores en los pacientes hipotensos, no alcanzaban significación estadística.

En los controles sanos, pero no en los pacientes hemodializados, se observó que los niveles plasmáticos de adrenalina se correlacionan con la edad ($r = 0.73$, $p < 0.05$). También se observó una correlación directa entre los niveles plasmáticos de noradrenalina y la PAM en el grupo control ($r = 0.468$, $p < 0.05$). En los pacientes hemodializados, considerados en conjunto, esta correlación era in-

versa ($r = -0.33$, $p < 0.05$). Asimismo, en los pacientes hemodializados, los niveles plasmáticos de adrenalina se correlacionaban con el tiempo en HD ($r = 0.45$, $p < 0.01$).

En los pacientes hemodializados afectados de hipotensión crónica la densidad de los receptores α_2 -adrenérgicos estaba disminuida respecto a los pacientes normotensos y a los controles ($p < 0.01$), no existiendo diferencias entre los dos últimos grupos. La afinidad (Kd) de los receptores α_2 -adrenérgicos para la [³H]-metilyohimbina era similar en los tres grupos.

La densidad de los receptores β_2 -adrenérgicos estaba disminuida en los pacientes hemodializados hipotensos respecto a los pacientes hemodializados normotensos ($p < 0.05$), pero no respecto a los controles. La afinidad (K_d) para los receptores β_2 -adrenérgicos era similar en los tres grupos.

En el grupo control, a diferencia de lo observado en los pacientes hemodializados, la edad se correlacionaba inversamente con la edad y la densidad de los receptores α_2 -adrenérgicos ($r = -0.65$, $p < 0.005$) y β_2 -adrenérgicos ($r = -0.62$, $p < 0.01$); también los niveles plasmáticos de adrenalina se correlacionaban inversamente con los receptores α_2 -adrenérgicos ($r = -0.67$, $p < 0.01$) y β_2 -adrenérgicos ($r = -0.64$, $p < 0.025$). Por el contrario, en los pacientes hemodializados se observó una correlación entre la PAM y la densidad de los receptores α_2 -adrenérgicos ($r = 0.45$, $p < 0.01$) y β_2 -adrenérgicos ($r = 0.43$, $p < 0.025$), que no se encontró en el grupo control. No se observó correlación entre la densidad de los receptores α_2 - y β_2 -adrenérgicos y el tiempo en HD.

La respuesta β_2 -adrenérgica, estimada a través de la acumulación de AMP cíclico tras la estimulación «in vitro» con isoproterenol $10 \mu\text{M}$, estaba significativamente reducida en los pacientes hemodializados hipotensos respecto a los pacientes hemodializados normotensos y controles ($p < 0.05$). A diferencia de los pacientes hemodializados, en los controles se observó una correlación directa entre la densidad y respuesta de los receptores β_2 -adrenérgicos ($r = 0.73$, $p < 0.05$).

TABLA I

VALORES MEDIOS ($\bar{X} \pm \text{DS}$) DE CATECOLAMINAS, DENSIDAD Y AFINIDAD DE LOS RECEPTORES α_2 - Y β_2 -ADRENERGICOS, ASI COMO LA RESPUESTA β_2 -ADRENERGICA EN LOS TRES GRUPOS

	HIPOTENSOS HD	NORMOTENSOS HD	CONTROLES
Catecolaminas: NA_p (pg/ml)	$382 \pm 204^*$	$332 \pm 127^*$	225 ± 67
A_p	$99 \pm 60^{* \#}$	$66 \pm 26^*$	47 ± 13
Receptores α_2 : $n.^{\circ}$ (rec/cel)	$147 \pm 31^*$	191 ± 53	185 ± 35
Kd	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2
Receptores β_2 : $n.^{\circ}$ (rec/cel)	$1329 \pm 314^{\#}$	1543 ± 224	1394 ± 215
Kd	0.07 ± 0.1	0.05 ± 0.03	0.05 ± 0.04
Respuesta β_2 (%AMPc)	$193 \pm 70^{\#}$	400 ± 180	300 ± 100

* $p < 0.05$ (respecto al grupo control)

$p < 0.05$ (respecto a los pacientes HD normotensos)

B) Apartado II:

Durante el tratamiento con rHuEPO se observó un aumento de la presión arterial que no llegó a alcanzar significación estadística. Los niveles de hematocrito aumentaron como era esperable después de tres meses de tratamiento con rHuEPO ($p < 0.01$). Los niveles plasmáticos de catecolaminas aumentaron ($p < 0.05$) y la densidad de los receptores α_2 -adrenérgicos disminuyó ($p < 0.01$) después de tres meses de tratamiento con rHuEPO. No se observaron cambios en la afinidad (Kd) de estos receptores.

No se halló correlación entre la densidad de los receptores α_2 -adrenérgicos y los niveles plasmáticos de adrenalina ni noradrenalina, ni antes ni después de iniciado el tratamiento.

TABLA 2

VALORES MEDIOS ($\bar{X} \pm DS$) DE PRESION ARTERIAL, HEMATOCRITO, CATECOLAMINAS Y RECEPTORES α -ADRENERGICOS PLAQUETARIOS ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON rHu-EPO

	PRE-rHuEPO	POST-rHuEPO
PAM (mmHg)	81.5 \pm 21	88 \pm 21
PAD (mmHg)	62.7 \pm 19	66.8 \pm 19
Hematocrito (%)	23 \pm 2	30 \pm 2**
NA _p (pg/ml)	329 \pm 152	437 \pm 140*
A _p (pg/ml)	93 \pm 18	160.8 \pm 30*
R α_2 (rec/plaqueta)	186.9 \pm 72	149.3 \pm 53**
R α_2 Kd (nM)	0.92 \pm 0.39	0.87 \pm 0.39

PAM = presión arterial media. PAD = presión arterial diastólica.
NA_p = noradrenalina plasmática. A_p = adrenalina plasmática.
R α_2 = receptores α_2 -adrenérgicos. Kd: constante de disociación
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (respecto pre-rHuEPO).

Discusión

Está ampliamente demostrado que la regulación de la presión arterial está alterada en la uremia. La HTA es la complicación más frecuente, afectando alrededor del 80% de los pacientes afectados de IRCT, aunque sólo entre el 5% y el 30% de estos pacientes requieren tratamiento farmacológico una vez iniciado el tratamiento con HD¹. Mientras, la hipotensión crónica asociada a la uremia, definida como una presión arterial mantenida < 100 mmHg en los períodos interdiálisis, afecta entre el 8% y el 18% de los pacientes hemodializados, y ocasiona una importante morbilidad, con una disminución de la capacidad al esfuerzo y una mala tolerancia al tratamiento sustitutivo con HD, debido al agravamiento de su hipotensión durante el tratamiento sustitutivo^{2,3}.

Aunque la etiología de la hipotensión crónica es todavía incierta, parece ser que la disfunción del SNA de-

sempeña un papel importante en la alteración hemodinámica de estos pacientes^{4,5}.

En la mayoría de trabajos sobre la función autonómica en la uremia, se ha descrito la existencia de una alteración a nivel del funcionalismo del arco barorreflejo^{6,8,30}, que integra a la vía aferente del SNA, el barorreceptor, y las vías eferentes simpática y parasimpática. Esta alteración del arco barorreflejo podría obedecer a disfunciones a nivel de cualquiera de los tramos referidos. A pesar de haber pocos estudios en pacientes hemodializados con hipotensión crónica, parece ser que la respuesta a las maniobras que valoran la integridad del arco barorreflejo, es más marcada en aquellos pacientes con hipotensión crónica¹¹.

Al estudiar la integridad de la vía eferente simpática en los pacientes con IRCT hemodializados, se ha observado que en la mayoría de estos pacientes no existe una alteración a este nivel³⁰. La dificultad para estudiar de forma directa el funcionalismo simpático en el hombre ha condicionado que la mayoría de estudios hayan estimado esta actividad indirectamente mediante diferentes maniobras autonómicas o determinando los niveles plasmáticos de catecolaminas en situación basal, y tras estímulos simpáticos. En la mayoría de estudios se ha podido observar que en los pacientes urémicos la respuesta a las maniobras autonómicas simpáticas está conservada^{30,32}, lo que junto a la elevación de los niveles basales de catecolaminas y al normal incremento de éstas tras estímulos simpáticos^{14,33}, sugiere la integridad simpática en la uremia. Más recientemente, el empleo de técnicas microneurográficas ha permitido obtener una valoración directa de la actividad simpática¹⁴, y se ha demostrado que en los pacientes urémicos existe, de hecho, un hiperactividad adrenérgica³⁴. Sin embargo, el empleo de esta técnica para medir de una forma directa la respuesta simpática eferente, es de una gran complejidad y de difícil utilización en la práctica habitual.

Diversos estudios en animales de experimentación^{10,11} y humanos^{12,14} han confirmado la existencia de unos niveles elevados de catecolaminas plasmáticas en la uremia. El significado del incremento de las catecolaminas plasmáticas en los pacientes urémicos es incierto y se han propuesto diversas hipótesis que explicarían la elevación de las catecolaminas plasmáticas en la uremia, tales como, una disminución de su aclaramiento renal³⁵, un aumento de su síntesis, una disminución en la degradación de las catecolaminas secundaria a una actividad reducida de la catecol-O-metyl transferasa³⁶, una recaptación disminuida de la noradrenalina a nivel de las terminaciones simpáticas³⁷, o un aumento de la liberación del neurotransmisor. Otra posibilidad sería que este aumento fuera secundario a la existencia de una resistencia a la noradrenalina a nivel del órgano diana causada por factores desconocidos (ζ toxinas urémicas?, ζ paratormona?³⁸). En nuestro trabajo hemos confirmado la existencia de unos niveles plasmáticos elevados de catecolaminas en los pacientes hemodializados, que es más

marcada en los pacientes hipotensos, confirmando hallazgos previos^{13,31}.

Además de la elevación de los niveles plasmáticos de catecolaminas en los pacientes con IRCT hemodializados, se ha descrito una respuesta presora disminuida a la infusión exógena del agonista α -adrenérgico noradrenalina; y que todas estas alteraciones son más acusadas en los pacientes hemodializados hipotensos¹³, lo que sugiere que en la uremia existe un estado de resistencia vascular al estímulo adrenérgico, más marcado en los pacientes con hipotensión crónica. Esta resistencia adrenérgica a nivel vascular parece localizarse a nivel postsináptico, ya que los estudios microneurográficos³⁴ indican, y la elevación de los niveles plasmáticos de catecolaminas^{12,14} sugieren, la existencia de una hiperactividad adrenérgica en la uremia. Todo ello indicaría la existencia de una alteración a nivel del órgano diana, y concretamente a nivel de los receptores adrenérgicos^{16, 17}.

En este sentido, Brodde¹⁷ observó que en los pacientes hemodializados existía una disminución en la densidad de los receptores α_2 -adrenérgicos, así como una reducción en la respuesta α_1 - y α_2 -adrenérgicas. Por el contrario, el número de receptores β_2 -adrenérgicos estaba conservado, aunque la respuesta de éstos estaba disminuida¹⁷. De igual manera, se ha descrito una disminución en el número de receptores α_1 -adrenérgicos en ratas urémicas¹¹. Nosotros, por el contrario hemos observado que el número de receptores α_2 - y β_2 -adrenérgicos están conservados en los pacientes hemodializados normotensos. Sin embargo, dado que estos pacientes presentan unos niveles plasmáticos de catecolaminas elevados, cabría esperar que presentarían una disminución de estos receptores por un fenómeno de «down-regulation» de los mismos. Además, no observamos correlación entre los niveles de catecolaminas y la densidad de estos receptores en los pacientes urémicos. Todo ello indica la existencia de una alteración de la regulación de estos receptores en la insuficiencia renal. La falta de correlación entre la edad y niveles de catecolaminas o la densidad de receptores adrenérgicos en los pacientes hemodializados, a diferencia de lo observado en los controles, sugieren que los mecanismos fisiopatológicos que regulan los niveles de catecolaminas y los receptores adrenérgicos estarían alterados en la uremia.

En nuestro trabajo hemos observado una disminución de la densidad de los receptores α_2 - y β_2 -adrenérgicos en los pacientes hipotensos con respecto a los normotensos hemodializados. Asimismo, la densidad de estos receptores se correlacionaba inversamente con la presión arterial, hallazgo que sugiere la implicación de éstos los receptores adrenérgicos en la disregulación de la presión arterial en los pacientes hemodializados. Daul ya indicaba la existencia de una reducción del número de receptores α_2 -adrenérgicos en los pacientes urémicos hipotensos y confirmó la existencia de una correlación inversa con la cifras de presión arterial³¹. Además este autor demostró que los cambios de los receptores α_2 -adrenérgicos se acom-

pañaban de cambios paralelos de la respuesta α_1 -adrenérgica³¹. También, el mismo autor observó que el tiempo de permanencia en HD se correlacionaba directamente con los niveles de noradrenalina e inversamente con la presión arterial y la densidad de receptores α_2 -adrenérgicos³¹. Aunque nosotros sólo hemos podido hallar una correlación entre niveles de adrenalina y tiempo en HD, sí que observamos que el tiempo en HD era superior en los pacientes hipotensos que en los normotensos, en consonancia con estos hallazgos previos.

En nuestro estudio, además hemos observado que la densidad de los receptores β_2 -adrenérgicos también estaba disminuida en los pacientes hipotensos respecto a los pacientes hemodializados normotensos, hallazgo no descrito previamente. Esta disminución de la densidad de receptores β_2 -adrenérgicos se asociaba a una reducción paralela de la respuesta β_2 -adrenérgica en estos pacientes.

Tomando en conjunto estos resultados se podría postular que en una primera fase la elevación de los niveles plasmáticos de catecolaminas en los pacientes urémicos sería suficiente para compensar la resistencia periférica al estímulo adrenérgico, lo cual se localizaría a nivel de los receptores adrenérgicos. Posteriormente, y a pesar de un mayor incremento en los niveles plasmáticos de catecolaminas se produciría una «down-regulation» de los receptores adrenérgicos con la consiguiente reducción de su respuesta, lo que conllevaría un descenso de la presión arterial. Ello explica además la escasa respuesta terapéutica que presentan estos pacientes a los agentes agonistas adrenérgicos que se administran como tratamiento de la hipotensión arterial.

El tratamiento crónico de la anemia con rHuEPO en pacientes con IRCT hemodializados, puede estar asociado con un aumento de la presión arterial o con una exacerbación de una hipertensión arterial ya existente en estos pacientes^{18, 19}. El mecanismo o mecanismos por los cuales la rHuEPO induce un incremento de la presión arterial no están bien aclarados: el aumento de la viscosidad sanguínea y de la masa eritrocitaria que incrementarían las resistencias vasculares periféricas, o la inhibición de los mecanismos vasodilatadores compensatorios inducidos por la anemia, entre otros. También se ha sugerido que el tratamiento con rHuEPO induciría un aumento de la actividad simpática y de los niveles plasmáticos de catecolaminas que ocasionaría un aumento de las resistencias vasculares periféricas, y consiguientemente de la presión arterial^{20, 30}. En nuestro estudio, observamos un incremento, aunque no significativo de la presión arterial, después de tres meses de tratamiento. Sin embargo, y de acuerdo con estudios previos, observamos un aumento de los niveles de catecolaminas después del tratamiento con rHuEPO, el cual se acompañaba de una disminución de los receptores α_2 -adrenérgicos, atribuida a un fenómeno de «down-regulation».

En conclusión, en la uremia existe una alteración en la regulación de los receptores adrenérgicos, que es más marcada en los pacientes con hipotensión crónica. En una

primera fase, el mantenimiento de la presión arterial en la uremia se conseguiría a expensas de una elevación de los niveles plasmáticos de catecolaminas, que intentaría vencer la resistencia vascular al estímulo adrenérgico. No obstante, en una segunda fase, este mecanismo fracasaría y la presión arterial disminuiría a pesar del aumento de los niveles plasmáticos de catecolaminas al existir una «down-regulation» de los receptores adrenérgicos. Por otro lado, el tratamiento con rHuEPO condiciona un aumento de la actividad simpática y un descenso secundario («down-regulation») de la densidad de los receptores α -adrenérgicos, el cual podría compensar el aumento de la presión arterial que se asociaría al incremento de la actividad simpática.

Bibliografía

- White RP, Rubin AL. Blood pressure control in chronic dialysis patients, in "Replacement of renal function by dialysis", edited by Drukker W, Parsons FM, Maher JF. Boston Martinus Nijhoff Publishers, pp 575-587. 1983.
- Imai Y, Abe K, Otsuka Y, Sato M, Haruyama T, Ito T, Omata K, Yoshinaga K, Sekino H: Blood pressure regulation in chronic hypotensive and hypertensive patients with chronic renal failure. *Jap Circ J* 45: 303-314, 1981.
- Tajiri M, Aizawa Y, Sakai S. Vascular responsiveness and body fluid status in patients on chronic hemodialysis. *J Dialysis* 4:167, 1980. *Nephron* 23: 10, 1979.
- Lilley JS, Golden J, Stone RA: Adrenergic regulation of blood pressure in chronic renal failure. *The Journ Clin Inv* 57: 1190-1200, 1976.
- Kersh ES, Kronfield SJ, Unger A, Popper RW, Cantor S, Cohn K: Autonomic insufficiency in uremia as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *New Engl J Med* 290: 650-653, 1974.
- Pickering TG, Gribbin B, Oliver DO: Baroreflex sensitivity in patients on long term hemodialysis. *Clin Sci* 43: 645-657, 1972.
- Lazarus JM, Hampers CL, Lowrie EG, Merrill JP: Baroreceptor activity in normotensive uremic patients. *Circulation* 47: 1015-1021, 1973.
- Zoccali C, Ciccarelli C, Mallamaci F, Maggiore Q: Parasympathetic function in haemodialysis patients. *Nephron* 44: 351-354, 1986.
- Stojeva-Taneva O, Masin G, Polenakovic M, Stojkovski L: Autonomic nervous system dysfunction and volume nonresponsive hypotension in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 11: 123-126, 1991.
- Rascher W, Shomig A, Kreye VA, Ritz E: Diminished vascular response to noradrenaline in experimental chronic uremia. *Kidney Int* 21: 20-27, 1982.
- Fadda GZ, Massry SG, Mahmoud ER, Campese VM. Alpha1 adrenergic receptors in mesenteric arteries of rats with chronic renal failure. *Kidney Int* 34:463-466, 1988.
- Naik RB, Mathias J, Reid JL, Warren DJ: Effect of haemodialysis on the control of the circulation in patients with chronic renal failure. *Am J Nephrol* 5: 96-102, 1985.
- Botey A, Gaya J, Montoliu J, Torras A, Rivera F, López Pedret J, Revert L: Postsynaptic adrenergic unresponsiveness in hypotensive haemodialysis patients. *Proc EDTA* 18: 52-56, 1981.
- Nakashima Y, Fouad FM, Nakamoto S, Textor SC, Bravo EL, Tarazi R. Localization of autonomic nervous system dysfunction in dialysis patients. *Am J Nephrol* 7:375-381, 1987.
- Motulsky HJ, Insel PA: Adrenergic receptors in man. Direct identification physiologic regulation and clinical alterations. *N Engl J Med* 307: 18-29, 1982.
- Brodde OE, Daul A, Graben N. Decreased number of alphaadrenergic receptors in platelets of patients on maintenance haemodialysis. *Proc EDTA* 19:270-274, 1982.
- Brodde OE, Daul A. Alpha- and beta-adrenoceptor changes in patients on maintenance hemodialysis. *Contr Nephrol* 41:99-107, 1984.
- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *New Eng J Med* 316:73-78, 1987.
- Schaefer MF, Walter HH, Massry SG. Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin. *Am J Nephrol* 9: 353-362, 1989.
- Jandeleit K, Heintz B, Gross-Heitfeld E, Kindler J, Sieberth HG, Nelson K. Increased activity of the autonomic nervous system and increased sensitivity to angiotensin II infusion after recombinant human erythropoietin. *Nephron* 56: 220-221, 1990.
- Brodde OE, Kretsch R, Ikezono K, Zerkowski HR, Reidemeyer JC. Human β -adrenoceptors: Relation of myocardial and lymphocyte β -adrenoceptor density. *Science* 231:1584-1585, 1986.
- Brodde OE, Seher U, Nohlen M, Fischer WD, Michel MC. Correlation between myometrial and platelet α_1 -adrenoceptor density. *Eur J Pharmacol* 150:403-404, 1988.
- Peuler JD, Johnson GA. Simultaneous single isotope radioenzymatic assay of plasma norepinephrine, epinephrine and dopamine. *Life Sci* 21: 625-636, 1977.
- Hollister AS, Fitzgerald GA, Nadeau JH, Robertson D. Acute reduction in human platelet α_1 -adrenoceptor affinity for agonist by endogenous and exogenous catecholamines. *J Clin Invest* 72:1498-1505, 1983.
- Cases A, Bono M, Botey A, Gaya J, Parcerisa X, Rivera F, Revert L. Lymphocyte surface beta₂-adrenoceptors in essential hypertension. *Journal Hypertension* 9 (Suppl 6):S98-S99, 1991.
- Böyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. *Scand J Clin Lab Invest* 21 (Suppl 97):7789, 1968.
- Scatchard G: The attraction of proteins for small molecules and ions. *Ann NY Acad Sci* 51: 660-672, 1949.

28. Munson PJ, Rodbard D: Ligand: A versatile computerized approach for characterization of ligand-binding systems. *Ann Biochem* 107: 220-230, 1980.
29. Cases A, Bono M, Gaya J, Jiménez W, Calls J, Esforzado N, Rivera F, Revert LI. Reversible decrease of surface β_2 -adrenoceptor number and response in lymphocytes of patients with pheochromocytoma. *Clin Exp Hip* (in press).
30. Campese VM, Romoff MS, Levitan D, Lane K, Massry SG. Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kidney Int* 20:246-253, 1981.
31. Daul AE, Wang XL, Michel MC, Brodde OE: Arterial hypotension in chronic hemodialyzed patients. *Kidney Int* 32: 728-735, 1987.
32. Heidbreder E, Schafferhans K, Heidland A. Autonomic neuropathy in chronic renal insufficiency. Comparative analysis of diabetic and non diabetic patients. *Nephron* 41:50-56, 1985.
33. Canella G, Picotti GB, Movilli E, Cancarini G, Marinis S, Galva MD, Maiorca R. Plasma catecholamine response to postural stimulation in normotensive and dialysis hypotensive-prone uremic patients. *Nephron* 27:285-291, 1981.
34. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CMT, Cozzentini F, Fouad-Tarazi F, Victor RG. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 327:1912-1918, 1992.
35. Ziegler MG, Kennedy B, Morrissey E, O'Connor T. Norepinephrine clearance, chromogranin A and dopamine β hydroxylase in renal failure. *Kidney Int* 37:1357-1362, 1990.
36. Atuk NO, Bailey CJ, Turner S, Peach MJ, Westervelt FB. Red blood cell catechol-o-methyl transferase, plasma catecholamines and renin in renal failure. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 22:195-200, 1976.
37. Hennemann H, Hevendehl G, Horler E, Heidland A. Toxic sympatheticopathy in uraemia. *Proc EDTA* 10:166-170, 1973.
38. Collins J, Massry SG, Campese VM. Parathyroid hormone and the altered vascular response to noradrenaline in uremia. *Am J Nephrol* 5:110-111, 1985.
39. Fritscha E, Neumayer HH, Seddighi S, Thiede HM, Distler A, Philipp TH. Effect of erythropoietin on parameters of sympathetic nervous activity in patients undergoing chronic hemodialysis. *Br J Clin Pharmacol* 30:135S-138S, 1990.