

## UTILIDAD DEL NT-proBNP COMO MARCADOR ANALÍTICO DE HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA EN PACIENTES DIALÍTICOS

GABRIEL IGNACIO ARANALDE<sup>1</sup>, CRISTINA GIRINO<sup>2</sup>, GLORIA RAQUEL SUITA<sup>3</sup>

1 Servicio de Clínica Médica. Hospital de Emergencias "Dr. Clemente Álvarez". Rosario. Provincia de Santa Fe. Argentina.

2 Servicio de Cardiología. Hospital de Emergencias "Dr. Clemente Álvarez". Rosario. Provincia de Santa Fe. Argentina.

3 Servicio de Laboratorio. Hospital de Emergencias "Dr. Clemente Álvarez". Rosario. Provincia de Santa Fe. Argentina.

### Resumen

Los péptidos natriuréticos constituyen compuestos moleculares íntimamente ligados al mantenimiento de la homeostasis hidro-electrolítica, especialmente al sodio. El péptido natriurético cerebral y su precursor, el NT-proBNP están asociados a insuficiencia cardíaca e hipertrofia ventricular izquierda. Se investigó el valor sérico de NT-proBNP como marcador de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes sometidos a diálisis. Se estudiaron pacientes adultos con insuficiencia renal crónica en diálisis entre julio del 2012 a diciembre del 2013. En 18 meses se reclutaron 47 pacientes: 22 (46.8 %) de sexo femenino y 25 (53.2 %) de sexo masculino; edad promedio 64.6 + 9.9 años (rango: 46 – 83 años). Se determinó hemograma completo, sodio, potasio, proteínas totales, albúmina, fósforo, calcio, producto fosfo-cálcico, hormona paratiroidea, NT-proBNP, creatinina, urea y nitrógeno ureico; el clearance de creatinina fue medido por recolección de orina de 24 horas. Se realizó ecocardiograma con medición de masa ventricular, diámetros telesistólico y telediastólico ventriculares izquierdos, fracción de eyección y fracción de acortamiento circunferencial. El análisis estadístico reveló una relación altamente significativa entre NT-proBNP e hipertrofia ventricular izquierda ( $p = 0.0001$ ). No se encontraron diferencias significativas entre NT-proBNP y el resto de los parámetros en estudio. Se concluyó que el aumento de la concentración sérica de NT-proBNP constituye un biomarcador útil que manifiesta la presencia subyacente de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes sometidos a diálisis. Un valor mayor de 10.000 pg/ml podría identificar a un grupo particular de pacientes dialíticos con riesgo incrementado de muerte.

**Palabras clave:** Péptido natriurético cerebral, insuficiencia renal crónica, hipertrofia ventricular izquierda.

*USEFULNESS OF NT-proBNP AS ANALYTICAL MARKER OF LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN DIALYTIC PATIENTS*

### Abstract

Natriuretic peptides are a family of peptide hormones, which are involved in the control of water and sodium homeostasis. Brain natriuretic peptide and its precursor, NT-proBNP, have been associated to chronic heart failure and left ventricular hypertrophy. Value of serum NT-proBNP levels as marker of left ventricular hypertrophy in

\* Correo electrónico: garanalde@hotmail.com

dialytic patients was investigated. This study included patients with diagnosis of chronic renal failure under dialysis recruited between July 2012 and December 2013. During a 18-month period 47 patients were admitted: 22 (46.8%) female and 25 (53.2%) male, mean age 64.6 + 9.9 (age range: 46 – 83 years). Bloods tests (hemogram, sodium, potassium, total proteins, albumin, phosphorus, calcium, calcium-phosphorus product, parathyroid hormone, NT-proBNP, creatinine, urea and blood urea nitrogen) were performed and creatinine clearance was determined from measurement of creatinine in a 24-hour urine specimen. An echocardiogram estimated left ventricle telesystolic diameter, left ventricle telediastolic diameter, ejection fraction and fractional shortening values. The statistical analyses revealed highly significant relationship between NT-proBNP and left ventricular hypertrophy ( $p = 0.0001$ ). No significant difference was found between NT-proBNP and the others variables analyzed. It was concluded that an increased NT-proBNP seric value is a useful biomarker that reveal underlying cardiac hypertrophy in dialytic patients. Values above 10.000 pg/ml could identify a special group of patients under dialysis with higher risk of death.

**Key words:** Brain natriuretic peptide, chronic renal failure, left ventricular hypertrophy.

La principal causa de morbimortalidad en la población con diagnóstico de insuficiencia renal crónica (IRC) la constituye las afecciones cardiovasculares. De éstas, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es la etiología identificada con mayor frecuencia<sup>1-6</sup>. El reconocimiento temprano de eventos cardiovasculares se ha convertido en un aspecto trascendental de la salud pública dada el concepto emergente de que la disfunción renal constituye un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares, riesgo de muerte y hospitalización<sup>4</sup>. Incluso se ha postulado a la insuficiencia renal leve como un factor predictor independiente de enfermedad arterial coronaria angiográficamente significativa y al incremento, incluso leve, de la concentración sérica de creatinina como probable marcador de factores proaterogénicos no mensurables<sup>7</sup>. La fisiopatología subyacente se explica por la presencia de aterosclerosis acelerada, desestabilización de la placa de aterosclerosis y trombosis del árbol arterial coronario<sup>7</sup> en concomitancia con mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda<sup>8</sup>.

La noción de que el miocardio no sólo actúa como un dispositivo mecánico, sino que también ejerce funciones endocrinas y paracrinas, data desde el descubrimiento efectuado por de Bold y colaboradores<sup>9</sup> quienes demostraron que extractos auriculares de rata poseen una potente actividad natriurética y vasodepresora. Esto condujo al descubrimiento del péptido natriurético auricular (ANP) y al reconocimiento de que esta importante

hormona actúa en la regulación del equilibrio de sodio y la presión sanguínea. Se identificaron después otros tres péptidos natriuréticos relacionados estructuralmente, el péptido natriurético cerebral (BNP)<sup>10</sup>, el péptido natriurético de tipo C (CNP)<sup>11</sup> y la urodilatina<sup>12</sup>. El BNP es un péptido de 32 aminoácidos, estructuralmente similar al ANP, que conserva la estructura del anillo de 17 aminoácidos y, a pesar de su nombre, es producido de manera preferente por los miocitos ventriculares. El término péptidos natriuréticos se ha mantenido a pesar de que esos péptidos ejercen otras muchas funciones distintas a la natriuresis, incluidas vasodilatación, efectos antiproliferativos, remodelación vascular y modulación de la transmisión noradrenérgica<sup>13</sup> entre otras.

El BNP y su precursor, el NT-pro-BNP, han sido asociados con anomalías cardíacas estructurales y funcionales en pacientes en diferentes estados con IRC<sup>2,5</sup>. Los niveles de péptidos natriuréticos circulantes incrementados también han sido asociados con disfunción y dilatación ventricular izquierda (anomalías frecuentemente descritas como cardiomiopatía urémica)<sup>14,15</sup> y acortamiento de la supervivencia de pacientes con IRC terminal<sup>16</sup>. La etiología que explicaría las altas concentraciones del NT-pro-BNP es multifactorial como ser el gran tamaño molecular que favorece su acumulación, la sobrecarga de volumen que puede estimular la secreción de BNP por estrés sobre la pared del ventrículo izquierdo y, más a largo plazo, por desarrollo de HVI<sup>17</sup>.

Sin embargo es difícil interpretar las mediciones de los péptidos natriuréticos en la enfermedad renal debido a la relación entre niveles circulantes y función renal. Esto es un aspecto particular con los péptidos natriuréticos los cuales son, en parte depurados por el riñón y por el sistema endopeptidasas. Así los niveles se relacionan inversamente a la tasa de filtración glomerular<sup>18</sup>. Más aún, el efecto del incremento en la prevalencia de HVI con progresión de la severidad de la IRC puede comprometer la utilidad diagnóstica de los péptidos natriuréticos como una herramienta para evaluación de la disfunción sistólica ventricular izquierda<sup>17</sup>.

El objetivo de este estudio es asignar a la concentración sérica de NT-proBNP utilidad para manifestar el grado de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes dialíticos.

## Materiales y métodos

### a) Pacientes

Se estudiaron 47 pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica bajo tratamiento dialítico e hipertrofia ventricular izquierda. Los pacientes fueron reclutados del Hospital de Emergencia Dr. Clemente Álvarez de la ciudad de Rosario. El período de reclutamiento se extendió desde julio del 2012 a diciembre del 2013. Los pacientes seleccionados se encontraban sin eventos cardiovasculares. Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que presentaron un evento coronario agudo o relacionado a la diabetes dentro de los 45 días previos a la inclusión del estudio. De los 47 pacientes, 19 pacientes (40%) eran hipertensos y 31 pacientes diabéticos (65%).

Todos los pacientes se dializaban de manera tri-semanal durante sesiones de 240 minutos en promedio utilizando baño de bicarbonato. Cada uno de los participantes firmó el consentimiento informado correspondiente.

### b) Métodos, aparatos y procedimientos

Cada uno de los pacientes fue sometido a dos modalidades de estudio: extracción de sangre venosa y evaluación de la funcionalidad ventricular izquierda. También se midió el peso pre y postdialisis y la ganancia interdialítica.

*Datos analíticos sanguíneos:* La extracción de sangre venosa se realizó previamente al inicio de la sesión de diálisis. Se extrajeron 10 ml de sangre, mediante punción de vena periférica respetando los procedimientos

habituales de asepsia y antisepsia, y se distribuyó en tubos de análisis correspondientes. Las muestras fueron derivadas al laboratorio central del hospital en un período menor de 10 minutos de haber sido obtenidas. La muestra destinada a la analítica hematimétrica fue procesada inmediatamente. Las muestras destinadas a determinaciones de variables analíticas séricas fueron centrifugadas y se separó el suero correspondiente. El suero destinado a la cuantificación del NT-proBNP se congeló hasta formar un pool determinado y proceder de esa manera a la utilización de los reactivos en una sola vez. Las muestras de suero para el resto de las variables a analizar se procesaron inmediatamente.

Las variables cuantificadas en cada paciente fueron: hematocrito (%), glóbulos blancos ( $\text{cel}/\text{mm}^3$ ), plaquetas ( $\text{plaquetas}/\text{mm}^3$ ), sodio ( $\text{mEq}/\text{l}$ ), potasio ( $\text{mEq}/\text{l}$ ), proteínas totales ( $\text{g}/\text{dl}$ ), albúmina ( $\text{g}/\text{dl}$ ), fósforo ( $\text{mg}/\text{dl}$ ), calcio ( $\text{mg}/\text{dl}$ ), producto fosfo-cálcico ( $\text{mg}/\text{dl}$ ), PTH ( $\text{pg}/\text{ml}$ ), NT-proBNP ( $\text{pg}/\text{ml}$ ), creatinina ( $\text{mg}/\text{dl}$ ), urea ( $\text{mg}/\text{dl}$ ), BUN ( $\text{mg}/\text{dl}$ ) y clearance de creatinina ( $\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ ). El clearance de creatinina se mensuró mediante recolección de orina de 24 horas.

Los parámetros hematimétricos se realizaron con el autoanalizador clínico automático "Metrolab" 2300 plus V3.

Las determinaciones analíticas séricas se llevaron a cabo mediante el autoanalizador de bioquímica clínica semi-automatizado Microlab 300 de marca Shimadzu UV. Los protocolos fueron los definidos en los kits comerciales de acuerdo a las especificaciones del proveedor.

La concentración sérica de NT-proBNP se determinó con el autoanalizador Elecsys 2010 mediante técnicas de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.

Los valores del NT-proBNP tomados en consideración para cada grupo etario y aquellos de umbral de decisión clínica fueron los de referencia para un percentil 95: menores de 45 años hasta 103.9  $\text{pg}/\text{m}$ , entre 45 y 54 años hasta 106.3  $\text{pg}/\text{ml}$ , entre 55 y 64 años hasta 162.7  $\text{pg}/\text{ml}$ , entre 65 y 74 años hasta 180.8  $\text{pg}/\text{ml}$  y mayor o igual a 75 años hasta 624  $\text{pg}/\text{ml}$ . El umbral de decisión clínica fue establecido de 125  $\text{pg}/\text{ml}$  en pacientes menores de 75 años y en 450  $\text{pg}/\text{ml}$  en pacientes de 75 años o más. El intervalo de medición fue de 10  $\text{pg}/\text{ml}$  hasta 25.000  $\text{pg}/\text{ml}$ .

*Datos de funcionalidad ventricular izquierda:* En simultaneidad con la toma de muestra de sangre

venosa se realizó una evaluación de la funcionalidad ventricular izquierda mediante un ecocardiograma. Los pacientes que no pudieron realizar el ecocardiograma correspondiente el mismo día de la extracción sanguínea, lo llevaron a cabo dentro de la misma semana.

La metodología ecocardiográfica se realizó con el ecocardiógrafo bidimensional Phyllips ie33. La masa ventricular izquierda y el índice de masa ventricular izquierda (IMVI) y fueron calculados por el método de Devereux y Reichek. El IMVI representó la masa ventricular izquierda sobre el área de superficie corporal; la HVI se definió como un índice de masa ventricular izquierda mayor a 115 g/m<sup>2</sup> en el hombre y mayor de 95 g/m<sup>2</sup> en la mujer. La HVI leve se estableció como un IMVI entre 116-131 g/m<sup>2</sup> en el hombre y entre 96-108 g/m<sup>2</sup> en la mujer; la HVI moderada entre 132-148 g/m<sup>2</sup> en el hombre y entre 109-121 g/m<sup>2</sup> en la mujer y la HVI severa mayor o igual a 149 g/m<sup>2</sup> en el hombre y mayor o igual a 122 g/m<sup>2</sup> en la mujer.

La función sistólica se evaluó por medición de la fracción de eyección utilizando el método de suma-ción de disco biplano y calculando el acortamiento circunferencial. La función diastólica se midió por la relación E:A. Los datos seleccionados de los estudios ecocardiográficos fueron: diámetro telesistólico VI (mm), diámetro telediastólico VI (mm), fracción de acortamiento circunferencial (%), fracción de eyección (%) e hipertrofia ventricular izquierda.

#### c) Guías o normas éticas seguidas

El protocolo fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación Interdisciplinaria del Hospital de

Emergencias “Dr. Clemente Álvarez” de la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe.

#### d) Descripción de métodos estadísticos

El análisis de los datos de los 47 pacientes en estudio consistió en el cálculo de medidas descriptivas (valores mínimo, máximo, media aritmética con valor de desvío estándar, mediana) para todas las variables cuantitativas; en el caso de variables de tipo cualitativo, como sexo e hipertrofia ventricular izquierda, se calcularon frecuencias.

Los gráficos box plot se utilizaron para presentar a los parámetros en estudio conjuntamente con sexo e hipertrofia ventricular izquierda.

Se contrastó la hipótesis de normalidad para todos los parámetros estudiados utilizando el test de Kolmogorov - Smirnov.

Además, con respecto a los parámetros en estudio se analizó si existían diferencias en cuanto a sexo e hipertrofia ventricular izquierda, utilizando el Método ANOVA a un factor.

Finalmente, se estudió la existencia de correlación entre hipertrofia ventricular izquierda y valores de NT-proBNP con el test de Spearman.

Se consideró en todas las pruebas estadísticas, la presencia de significación estadística para valores de  $p < 0.05$ .

Todo el análisis estadístico se llevó a cabo con el software SPSS vs 18.

### Resultados

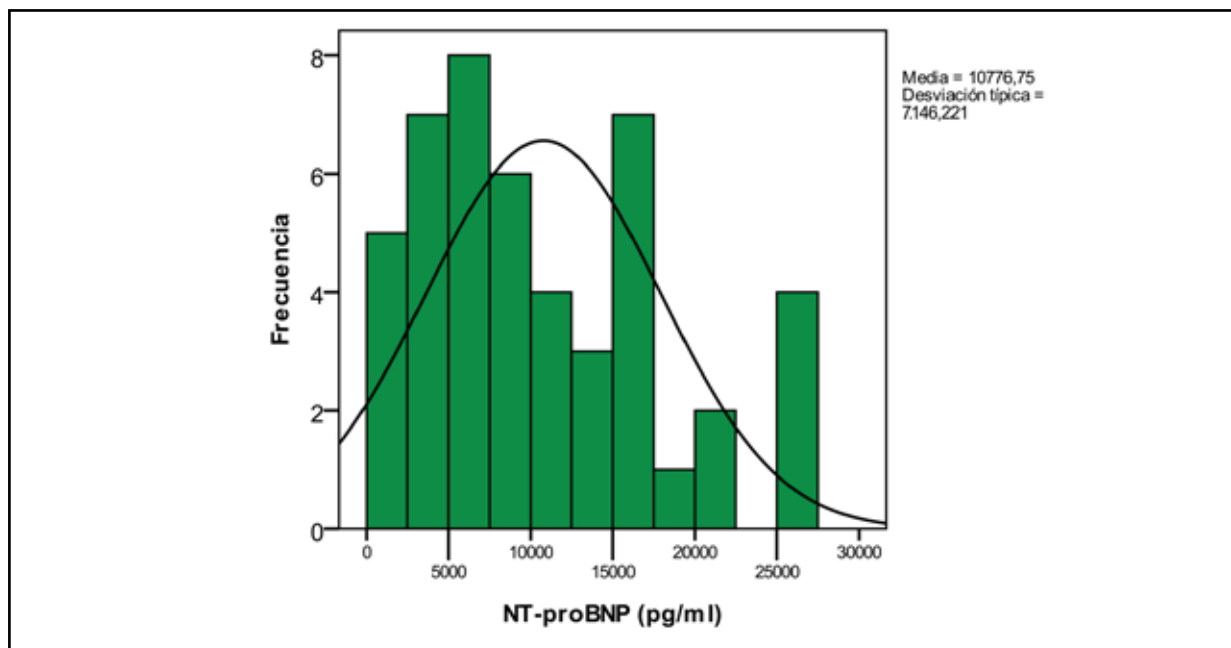
Se estudiaron 47 pacientes (Tabla 1) de los cuales 22 (46.8 %) eran de sexo femenino y 25 (53.2 %) de sexo masculino con un promedio de edad de  $64.6 \pm 9.9$  años (rango: 46 – 83 años).

**Tabla 1.** Datos estadísticos respecto a la edad de los pacientes enrolados en el estudio.

Sexo	n	Mínimo	Máximo	Media	Desvío estándar
Femenino	22	46	83	66,5	10,6
Masculino	25	48	80	62,8	9,2

Se recurrió al test Kolmogorov – Smirnov (con una significación estadística bilateral del 5%) para contrastar la normalidad del parámetro NT-proBNP, concluyéndose

se que la distribución de este parámetro se aproxima a una distribución normal ( $z$  de Kolmogorov - Smirnov = 0.891,  $p = 0.405$ ) (Fig. 1)



**Figura 1.** Contraste de normalidad para NT-proBNP (pg/ml).

Del análisis estadístico realizado, no se encontraron diferencias significativas por sexo (Tabla 2) en los parámetros analizados.

De la relación entre concentración sérica de NT-proBNP con los parámetros estudiados se constató una asociación positiva importante. Se halló una relación altamente significativa entre concentración sérica de NT-proBNP e hipertrofia ventricular izquierda (Tabla 3, Fig. 2). No se encontraron diferencias significativas NT-proBNP con los demás parámetros ecocardiográficos (Tabla 4) ni con el resto de los parámetros en estudio, incluidos peso pre y postdiálisis y ganancia de peso interdialítica.

Una vez demostrada la relación entre concentración sérica de NT-proBNP e hipertrofia ventricular izquierda, se procedió a analizar si la severidad de la hipertrofia ventricular se relaciona con el grado de incremento del NT-proBNP sérico mediante la utilización del test de Spearman. Se constató una relación altamente significativa ( $p < 0.0001$ ) entre las mencionadas variables, pudiéndose afirmar que existe evidencia muestral acerca de una muy buena correlación positiva, esto es que a mayor severidad de hipertrofia ventricular izquierda mayores son los valores que asume el parámetro NT-proBNP (Fig. 3).

## Discusión

El compromiso cardiovascular, específicamente, la HVI, es uno de los principales condicionantes de riesgo en el contexto de la IRC<sup>4</sup>.

La IRC posee un rol causal en la progresión de la falla cardíaca mediante la instalación de sutiles alteraciones en la capacidad del control de la volemia y del aclaramiento de toxinas<sup>19,20</sup>. La declinación en la función renal, incluso leve, ha sido asociada con aterosclerosis subclínica promovida por rigidez vascular, disfunción endotelial y engrosamiento de la capa íntima arterial<sup>21-23</sup> y puede ocasionar daño vascular a través de modificaciones de la presión arterial, lípidos, lipoproteínas, homocisteína y proteína C reactiva<sup>7</sup>.

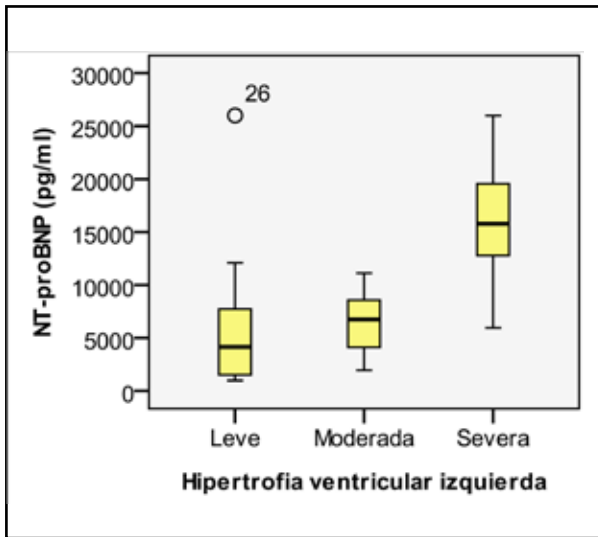
Asimismo se ha relacionado a la disfunción renal con un estado proinflamatorio sistémico al constatarse incremento de la concentración sérica de citoquinas proinflamatorias<sup>24,25</sup>. Han sido aisladas citoquinas en lesiones ateroscleróticas y relacionadas al incremento del riesgo cardiovascular<sup>26,27</sup>. En forma sinérgica, las citoquinas estimulan la síntesis hepática de reactantes de fase aguda, cuyos niveles séricos son predictores de mortalidad cardiovascular en pacientes con IRC en fase terminal<sup>28</sup>. Consecuentemente, las citoquinas proinflamatorias pueden modular el riesgo cardiovascular en pacientes con disfunción renal.

**Tabla 2.** Estadísticos descriptivos de parámetros bioquímicos en estudio.

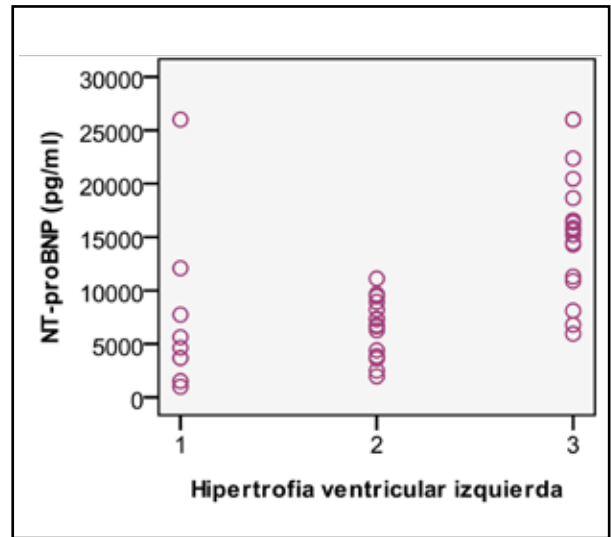
Parámetro bioquímico	Total Media ( $\pm$ DE)	Femenino	Masculino	Significación estadística
Hematocrito (%)	30,1 (4,1)	30,5 (4,5)	29,8 (3,8)	0,592 (NS)
Glóbulos blancos (cel/mm <sup>3</sup> )	6980,8 (2040,9)	7300 (2049,6)	6700,0 (2032,9)	0,320 (NS)
Plaquetas (plaquetas/mm <sup>3</sup> )	214531,9 (96627,4)	211272,7 (66855,3)	217400,0 (118179,6)	0,831 (NS)
Sodio (mEq/l)	133,5 (4,7)	134,3 (5,0)	132,9 (4,4)	0,315 (NS)
Potasio (mEq/l)	4,5 (0,7)	4,5 (0,7)	4,5 (0,7)	0,855 (NS)
Proteínas totales (g/dl)	6,5 (0,4)	6,5 (0,4)	6,5 (0,4)	0,606 (NS)
Albúmina (g/dl)	3,9 (0,5)	3,9 (0,6)	3,8 (0,5)	0,879 (NS)
Fósforo (mg/dl)	5,7 (0,8)	5,5 (0,8)	5,8 (0,8)	0,309 (NS)
Calcio (mg/dl)	8,4 (0,9)	8,3 (1,0)	8,6 (0,9)	0,350 (NS)
Producto fosfo-cálcico (mg/dl)	48,3 (8,7)	46,9 (9,4)	49,5 (8,0)	0,315 (NS)
PTH (pg/ml)	718,9 (286,2)	687,1 (249,8)	746,8 (317,2)	0,482 (NS)
NT-proBNP (pg/ml)	10776,7 (7146,2)	10252,9 (6909,8)	11237,7 (7458,6)	0,642 (NS)
Creatinina (mg/dl)	7,2 (2,3)	6,8 (1,8)	7,7 (2,6)	0,189 (NS)
Urea (mg/dl)	111,6 (38,2)	104,8 (37,0)	117,6 (38,9)	0,256 (NS)
BUN (mg/dl)	52,0 (17,8)	48,9 (17,3)	54,8 (18,2)	0,259 (NS)
Clearance de creatinina (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	8,2 (2,64)	8,0 (2,4)	8,4 (2,82)	0,142 (NS)
Diámetro telesistólico VI (mm)	29,2 (5,0)	28,8 (5,3)	29,6 (4,3)	0,267 (NS)
Diámetro telediastólico VI (mm)	45,1 (4,2)	45,1 (4,8)	45,2 (3,6)	0,927 (NS)
Fracción de acortamiento circunferencial (%)	35,7 (5,0)	34,7 (5,1)	36,5 (4,9)	0,224 (NS)
Fracción de eyección (%)	53,9 (7,6)	53,6 (5,8)	54,1 (9,0)	0,830 (NS)

**Tabla 3.** Relación de NT-proBNP con los diferentes grados de HVI.

HVI	Nº pacientes	Media $\pm$ DE	Significación estadística	IC 95 %
Leve	10	6742.7 $\pm$ 7548.2	0.02	[1343.1 ; 12142.4]
Moderada	15	6531.8 $\pm$ 2758.6	< 0.0001	[5004.2; 8059.4]
Severa	20	16142.7 $\pm$ 5940.3	< 0.0001	[13362.5; 18922.8]
Otra	2	9125.0 $\pm$ 6711.9	-	-



**Figura 2.** Gráfico box plot que evidencia una diferencia altamente significativa entre NT-proBNP sérico e hipertrofia ventricular izquierda ( $p < 0.0001$ ).



**Figura 3.** Correlación entre NT-proBNP e hipertrofia ventricular izquierda. ( $r = 0.581$ ;  $p < 0.0001$ ). Los números 1, 2 y 3 de la variable hipertrofia ventricular izquierda corresponden a los grados leve, moderado y severo respectivamente.

La asociación entre IRC e HVI obliga a la detección temprana de ésta última a efectos de evitar, o al menos minimizar, la morbimortalidad de población con IRC y el impacto socioeconómico acompañante.

La HVI puede ser evidenciada por estudios imagenológicos y analíticos. En los últimos años han sido identificados numerosos biomarcadores, entre los cuales, los péptidos natriuréticos han tomado una relevancia importante, en particular el BNP<sup>30-33</sup>.

El NT-proBNP es considerado una herramienta para la estratificación diagnóstica en pacientes con compromiso cardíaco en numerosas entidades<sup>29</sup>.

En presencia de IRC, la disminución del filtrado hace que dicho marcador analítico presente, en teoría, cierta dificultad en cuanto a utilidad como biomarcador.

Es importante remarcar que los niveles de NT-pro-BNP son mayores en pacientes con IRC<sup>18,34</sup>. En la literatura, varios factores han sido propuestos para explicar tal asociación; entre ellos figuran la disminución del clearance de creatinina, la sobrecarga volumétrica, el incremento de la masa miocárdica, posibles eventos isquémicos silentes, actividad inflamatoria crónica mediante el incremento de la endotelina y situaciones de estrés<sup>13</sup>.

Ha sido publicado una numerosa cantidad de trabajos referentes a la utilidad del BNP y/o su precursor

NT-pro-BNP como marcadores analíticos de HVI en pacientes con IRC con resultados sumamente disímiles<sup>14-17,35</sup>. A partir de este concepto surge la necesidad de establecer un límite esperado, a partir del cual, la concentración sérica de NT-proBNP pueda ser índice útil de la presencia de HVI. Se escogió el péptido NT-proBNP debido a que el NT-proBNP presenta las siguientes ventajas respecto al BNP: vida media más larga, estabilidad de la muestra muy superior (vida media de 2 horas versus 20 min) y mayor concentración plasmática.

En este estudio todos los pacientes con HVI presentaron valores séricos de NT-proBNP superiores a 980 pg/ml, alcanzando valores mayores a 20.000 pg/ml. No obstante, el solo hecho de constatar una cifra superior a 980 pg/ml no manifiesta necesariamente la presencia de HVI. Una de las razones que justifica esta aseveración la representa la existencia de ciertos factores, tales como el estrés, que incrementan la síntesis del péptido natriurético y por ende su concentración. Se constató asimismo en este estudio, una relación estadísticamente significativa entre los niveles de NT-proBNP y la severidad de la HVI. Un 43% (20 pacientes) de los 47 pacientes estudiados mostraron HVI severa. De los 20 pacientes de este grupo el 85% (17 pacientes) presentaron niveles plasmáticos de NT-proBNP mayores a 10.000 pg/ml.

**Tabla 4.** Relación del NT-proBNP sérico con diámetro telesistólico, diámetro telediastólico, fracción de acortamiento circunferencial y fracción de eyección.

Datos pertenecientes al diámetro telesistólico de VI (mm). p = 0.941 (NS)							
Intervalo de confianza para la media al 95%							
	N	Media	Desviación típica	Límite inferior	Límite superior	Mínimo	Máximo
Menor 5000	12	29,42	5,248	26,08	32,75	21	38
5000 - 10000	14	29,79	3,984	27,49	32,09	24	36
10000 - 15000	7	31,43	7,764	24,25	38,61	24	47
15000 - 20000	8	29,88	4,051	26,49	33,26	22	34
Mayor 20000	6	29,50	5,010	24,24	34,76	24	35
Total	47	29,91	4,960	28,46	31,37	21	47

Datos pertenecientes al diámetro telediastólico de VI (mm). p = 0.357 (NS)							
Intervalo de confianza para la media al 95%							
	N	Media	Desviación típica	Límite inferior	Límite superior	Mínimo	Máximo
Menor 5000	12	44,58	3,942	42,08	47,09	39	52
5000 - 10000	14	45,07	3,772	42,89	47,25	39	51
10000 - 15000	7	47,57	5,798	42,21	52,93	42	59
15000 - 20000	8	45,50	4,276	41,93	49,07	39	50
Mayor 20000	6	42,83	2,927	39,76	45,90	40	48
Total	47	45,11	4,187	43,88	46,34	39	59

Datos pertenecientes a la fracción de acortamiento circunferencial (%). p = 0.970 (NS)							
Intervalo de confianza para la media al 95%							
	N	Media	Desviación típica	Límite inferior	Límite superior	Mínimo	Máximo
Menor 5000	12	36,08	5,551	32,56	39,61	29	48
5000 - 10000	14	35,93	4,446	33,36	38,50	29	44
10000 - 15000	7	36,14	7,734	28,99	43,30	20	43
15000 - 20000	8	35,00	3,381	32,17	37,83	29	40
Mayor 20000	6	34,67	4,546	29,90	39,44	29	40
Total	47	35,68	5,005	34,21	37,15	20	48

Datos pertenecientes a la fracción de eyección (%). p = 0.995 (NS)							
Intervalo de confianza para la media al 95%							
	N	Media	Desviación típica	Límite inferior	Límite superior	Mínimo	Máximo
Menor 5000	12	53,75	5,802	50,06	57,44	43	63
5000 - 10000	14	53,64	6,097	50,12	57,16	43	62
10000 - 15000	7	54,86	12,103	43,66	66,05	40	74
15000 - 20000	8	53,25	7,924	46,63	59,87	41	64
Mayor 20000	6	54,50	9,524	44,51	64,49	42	70
Total	47	53,89	7,574	51,67	56,12	40	74



Una teoría simplista es relacionar la mayor masa miocárdica a mayor producción de este péptido, pero la existencia de múltiples factores intervinientes que pueden afectar dicha relación hace que los presentes resultados deban ser interpretados con cautela.

Cabe destacar que estudios con características similares al presente<sup>4,14-18,30,34-41</sup> no han demostrado esta relación si bien han asociado el incremento de este biomarcador solo a la presencia y no al grado de hipertrofia ventricular. Una línea posible de investigación que pueda contribuir a aportar más datos es el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP en pacientes con IRC e HVI en función del tiempo. El incremento de este marcador analítico conforme progresa la hipertrofia ventricular sería indicio de una estrecha relación entre dichas variables contextualizada en el complejo cuadro nosológico referido.

Este estudio posee ciertas limitaciones, entre ellas podemos considerar el tamaño muestral, la falta de seguimiento de la concentración de dicho biomarcador en función del tiempo y su relación con la progresión o no de la HVI y la cuantificación de citoquinas inflamatorias cuya falta de análisis puede sesgar parcialmente algunos resultados obtenidos.

Las perspectivas futuras de investigación se centran en el análisis nivel basal de NT-proBNP con ecocardiografía contemporánea y de los niveles del péptido durante un evento cardíaco agudo y tras su resolución, la progresión de los niveles séricos del NT-proBNP en función del tiempo, y análisis de los citoquinas y demás factores humorales (tales como la endotelina) que pueden influenciar los niveles séricos de NT-proBNP.

**Conflictos de intereses:** Ninguno para declarar

#### Bibliografía

- Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis *Semin Dial.* 2003;16:101-5.
- Taddei S, Nami R, Bruno RM, Quatrini I, Nuti R. Hypertension, left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. *Heart Fail Rev* 2011;16:615-20.
- Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left Ventricular Hypertrophy in the Renal Patient. *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 1079–1084.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–1305.
- Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M *et al.* Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 2005; 68: 228–236.
- Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F *et al.* Prognostic value of echocardiographic indicators of left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1029–1037.
- Reis SE, Olson MB, Fried L *et al.* Mild renal insufficiency is associated with angiographic coronary artery disease in women. *Circulation* 2002; 105: 2826–2829
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD *et al.* The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2024–2031.
- de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.
- Maekawa K, Sudoh T, Furusawa M *et al.* Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for porcine brain natriuretic peptide. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1988;157:410–416.
- Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168:863-870.
- Schulz-Knappe P, Forssmann K, Herbst F, Hock D, Pipkorn R, Forssmann WG. Isolation and structural analysis of “urodilatin”, a new peptide of the cardiodilatin (ANP)-family, extracted from human urine. *Klin Wochenschr.* 1988;66:752-759.
- Yoshiyoshi M, Saito Y, Nakao K. Brain natriuretic peptide versus atrial natriuretic peptide--physiological and pathophysiological significance in children and adults: a review. *Eur J Endocrinol* 1996;135:265-8.
- Codognotto M, Piccoli A, Zaninotto M *et al.* Renal dysfunction is a confounder for plasma natriuretic

- peptides in detecting heart dysfunction in uremic and idiopathic dilated cardiomyopathies. *Clin Chem* 2007;53:2097-104.
15. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G et al. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int* 2001;59:1559-1566.
  16. Waldum B, Stubnova V, Westheim AS, Omland T, Grundtvig M, Os I. Prognostic utility of B-type natriuretic peptides in patients with heart failure and renal dysfunction. *Clin Kidney J* 2013;6:55-62.
  17. Mark PB, Steward GA, Gansevoort R et al. Diagnostic potential of circulating natriuretic peptides in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:402-410.
  18. Tsutamoto T, Wada A, Sakai H et al. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *JACC* 2006;47:582-586.
  19. Shiba N, Shimokawa H. Chronic kidney disease and heart failure—Bidirectional close link and common therapeutic goal. *Journal of Cardiology* 2011;57, 8-17.
  20. Ardhanari S, Alpert MA, Aggarwal K. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: risk factors, pathogenesis, and prevention. *Advances in Peritoneal Dialysis* 2014; 30:40-53.
  21. Kari JA, Donald AE, Vallance DT, et al. Physiology and biochemistry of endothelial function in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997;52:468-472.
  22. Blacher J, London GM, Safar ME, et al. Influence of age and end-stage renal disease on the stiffness of carotid wall material in hypertension. *J Hypertens* 1999;17:237-244.
  23. Zoungas S, Risteovski S, Lightfoot P, et al. Carotid artery intima-medial thickness is increased in chronic renal failure. *Clin Exp Pharm Physiol* 2000;27:639-641.
  24. Herbelin A, Urena P, Nguyen AT, et al. Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1991;39:954-960.
  25. Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, et al. Balance between IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis: relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes. *J Immunol* 1995;154:882-892.
  26. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767-1772.
  27. Seino Y, Ikeda U, Ikeda M, et al. Interleukin-6 gene transcripts are expressed in human atherosclerotic lesions. *Cytokine* 1994;6:87-91.
  28. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:648-658.
  29. Ogawa T, de Bold AJ. Brain natriuretic peptide production and secretion in inflammation. *Journal of Transplantation* 2012;article ID 962347:1-7.
  30. Vuolteenaho O, Ala-Kopsala M, Ruskoaho H. BNP as a biomarker in heart disease. *Adv Clin Chem* 2005;40:1-36.
  31. Waldo SW, Beede J, Isakson S et al. Pro-B-type natriuretic peptide levels in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1874-82.
  32. Bal L, Thierry S, Brocas E et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-proBNP for heart failure diagnosis in shock or acute respiratory distress. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:340-7.
  33. Panagopoulou V, Deftereos S, Kossyvakis C et al. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases. *Curr Top Med Chem*. 2013;13:82-94.
  34. McCullough PA, Duc P, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:571-579.
  35. Tagor R, Lieng L, Yang H et al. Natriuretic Peptides in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1644-1651.
  36. Wahl HG, Graf S, Renz H, Fassbinder W. Elimination of the cardiac natriuretic peptides B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP by hemodialysis. *Clin Chem* 2004;50:1071-4.
  37. Machado M, Falcão LM, Ravara L. The clinical role of natriuretic peptides—importance of BNP and NT-proBNP. Implications in heart failure and acute coronary syndrome. *Rev Port Cardiol* 2004;23:1005-32.
  38. McCullough PA, Sandberg KR. Sorting out the evidence on natriuretic peptides. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:13-9.
  39. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:72-80.
  40. Alehagen U, Lindstedt G, Eriksson H, Dahlstrom U. Utility of the aminoterminal fragment of pro-brain natriuretic peptide in plasma for the evaluation of cardiac dysfunction in elderly patients in primary health care. *Clin Chem* 2003;49:1337-46.
  41. Lorell B, Carabello B. Left ventricular hypertrophy: Pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000;102:470-479.