



UNIVERSIDAD DE MURCIA
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA, BIOLOGÍA
MOLECULAR (B) E INMUNOLOGÍA

**Biomarcadores Plasmáticos y Urinarios
en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca
Aguda. NT-proBNP y la Influencia de la
Disfunción Renal en su Aclaramiento y
Valor Pronóstico**

Dº. Miguel Boronat García

2013

AGRADECIMIENTOS

Al profesor Sergio Manzano Fernández por sus consejos, su empuje y su comprensión. Sin él, probablemente este trabajo no hubiera llegado a ser posible.

A la Dra. María Dolores Albaladejo Otón, por sus consejos y su temple. Nunca perdió la fe en mí.

Al profesor Pedro Martínez Hernández, por su confianza desde el inicio del proyecto y por haberme brindado todas las facilidades que estaban a su alcance.

Al profesor Domingo Pascual Figal, por haberme ayudado a plantar la semilla del trabajo que se presenta.

A los técnicos del laboratorio de urgencias y las enfermeras de cardiología del Hospital de la Arrixaca por haberme ayudado en la recogida de muestras.

A todos los integrantes del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital de La Arrixaca, por haber aportado su experiencia y profesionalidad; en especial a los residentes con los que coincidí en el tiempo, por su comprensión y paciencia.

A mis padres, por cubrirme siempre las espaldas y por haber hecho de padres incluso en situaciones límite.

***A Mireia, mi mujer,
por las muchas horas que
hemos dejado de compartir.***

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1. Péptidos Natriuréticos	1
1.1. Origen y formas prohormonales	1
1.2. Aspectos fisiológicos.....	2
<u>1.2.1. Síntesis y secreción</u>	2
<u>1.2.2. Acciones fisiológicas</u>	3
<u>1.2.3. Mecanismo de eliminación</u>	4
1.3. Importancia diagnóstica de NT-proBNP en insuficiencia cardiaca aguda	6
1.4. Importancia pronóstica del NT-proBNP en insuficiencia cardiaca aguda.	8
2. Insuficiencia cardiaca aguda.....	10
2.1. Definición	10
2.2. Epidemiología	11
2.3. Clasificación clínica.....	11
2.4. Fisiopatología	12
2.5. Diagnóstico	14
3. Insuficiencia renal	15
3.1. Definición	15
3.2. Epidemiología	15
3.3. Insuficiencia Renal Crónica	16
3.4. Insuficiencia renal aguda	18
3.5. Diagnostico y métodos de evaluación de la función renal	19
3.6. Síndrome cardio-renal	30
PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS	33
OBJETIVOS DE TRABAJO.....	36

ÍNDICE GENERAL

ANEXOS	37
---------------------	-----------

I. Figuras	37
-------------------------	-----------

Figura 1. Estructura química de los péptidos natriuréticos.

Figura 2. Escisión de la molécula de ProBNP en BNP y NT-proBNP.

II. Tablas	38
-------------------------	-----------

Tabla 1. Puntos de corte recomendados para la evaluación diagnóstica de pacientes con disnea.

Tabla 2. Causas y factores desencadenantes de la insuficiencia cardiaca aguda.

Tabla 3. Clasificación de la enfermedad renal crónica.

Tabla 4. Causas de insuficiencia renal crónica.

Tabla 5. Manifestaciones clínicas por órganos y aparatos.

Tabla 6. Causas desencadenantes de insuficiencia renal aguda.

CAPÍTULO II

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Población y protocolo de estudio	43
--	-----------

2. Parámetros de laboratorio	44
---	-----------

2.1. Recogida de muestras	44
---------------------------------	----

2.2. Parámetros analizados	45
----------------------------------	----

2.3. Técnicas empleadas para el análisis	49
--	----

2.4. Adaptación de la técnica NT-proBNP para orina	55
--	----

3. Seguimiento y endpoints clínicos	56
--	-----------

4. Análisis estadístico	56
--------------------------------------	-----------

ÍNDICE GENERAL

ANEXOS 59

I. Figuras 59

Figura 3. Fundamento básico de la espectrometría de absorción.

Figura 4. Sistema automatizado modular SWA de Roche Diagnostics®.

Figura 5. Potencial de membrana.

Figura 6. Electrodo selectivo de ion.

Figura 7. Técnica inmunonefelométrica.

Figura 8. Detalle del nefelómetro BNProspec® de Dade-Behring-Siemens®

Figura 9. Técnica inmunoturbidimétrica.

Figura 10. Unión antígeno-anticuerpos.

Figura 11. Unión de las partículas al electrodo mediante atracción electromagnética en la célula de medida.

Figura 12. Emisión de luz en la célula de lectura y detección por el fotomultiplicador.

Figura 13. Representación de la curva de calibración ‘ascendente’ con entre 10 y 12 puntos desarrollada por el fabricante.

II. Tablas 65

Tabla 7. Características técnicas de los parámetros de laboratorio utilizados para el estudio.

Tabla 8. Valores de referencia en adultos de los parámetros de laboratorio utilizados para el estudio.

CAPÍTULO III

RESULTADOS

Descripción de la población de estudio	67
1. Influencia de la tasa de filtrado glomerular estimada sobre las concentraciones de NT-proBNP en orina y en plasma.....	68
2. Influencia de marcadores bioquímicos específicos de función renal glomerular y tubular sobre las concentraciones de NT-proBNP para establecer su mecanismo de eliminación renal	70
3. Valor pronóstico de de los niveles de NT-proBNP en orina comparado con el de NT-proBNP en plasma en pacientes con ICA.....	71

ANEXOS

75

I. Figuras

75

Figura 14. Correlación entre las concentraciones plasmáticas y urinarias de NT-proBNP.

Figura 15. Correlación entre NT-proBNP plasmático y TFGe.

Figura 16. Correlación entre NT-proBNP urinario y TFGe.

Figura 17. Correlación entre NT-proBNP urinario y alfa-1 microglobulina.

Figura 18. Gráficos *box plot* de las concentraciones plasmáticas (A) y urinarias de porción NT-proBNP (B) en pacientes que presentaron mortalidad y/o reingreso por IC y en pacientes que no sufrieron estos eventos.

Figura 19. Asociación de las concentraciones plasmáticas (A) y urinarias (B) de porción NT-proBNP con la mortalidad y/o el reingreso por IC en pacientes con ICA, estratificados mediante la filtración glomerular estimada y la FEVI.

Figura 20. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad y/o el reingreso por IC según las concentraciones plasmáticas (A) o urinarias (B) de NT-proBNP.

ÍNDICE GENERAL

II. Tablas 80

Tabla 9. Características clínicas y bioquímicas basales de la población total.

Tabla 10. Características de los pacientes según el estado de la función renal.

Tabla 11. Análisis de correlación y determinantes independientes de NT-proBNP plasmático y urinario y el ratio de NT-proBNP por análisis de regresión lineal múltiple.

Tabla 12. Correlación de NT-proBNP urinario con NT-proBNP plasmático y con parámetros de función renal.

Tabla 13. Características clínicas y de laboratorio basales de la población en estudio según la mortalidad y/o reingreso por IC.

Tabla 14. Análisis de riesgo de regresión de Cox para los factores predictivos de la mortalidad por todas las causas y/o el reingreso por IC.

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN 87

LIMITACIONES..... 95

CONCLUSIONES 97

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AA	Antagonistas de la aldosterona
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
ANP	Péptido natriurético atrial
ARA	Antagonistas de los receptores de Angiotensina
AUC	Área bajo la curva
BNP	Péptido natriurético cerebral
BTP	Beta traza proteína
CrCl	Aclaramiento de creatinina
CV	Coefficiente de variación
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
ECLIA	Inmunoensayo por electroquimioluminiscencia
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FEVI	Fracción de eyección ventricular izquierda
FG	Filtrado glomerular
HR	Razones de riesgos
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Insuficiencia cardiaca
ICA	Insuficiencia cardiaca aguda
ICC	Insuficiencia cardiaca crónica
IDI	Cálculo de la mejora de discriminación integrada
IMEST	Infarto de miocardio con elevación del segmento ST
IR	Insuficiencia renal
IRA	Insuficiencia renal aguda
IRC	Insuficiencia renal crónica
ISE	Electrodos selectivos de iones

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NT-proBNP	Fracción N-terminal de ProBNP
NYHA	New York Heart Association
PCR	Proteína C reactiva
PTH	Parathormona
RIC	Rango intercuartiles
SCA	Síndrome/s coronario/s agudo/s
SCR	Síndrome cardio-renal
TFGe	Tasa de Filtrado Glomerular estimada
TPA	Tripopilamina

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS

OBJETIVOS DE TRABAJO

INTRODUCCIÓN

1. Péptidos Natriuréticos

1.1. Origen y formas prohormonales

A comienzos de los años 80 se descubrió un péptido circulante al que por su origen se llamó péptido natriurético atrial (ANP), que poseía propiedades natriuréticas y vasodilatadoras. Investigaciones posteriores llevaron al descubrimiento de nuevas moléculas peptídicas, y actualmente sabemos que el corazón de los mamíferos sintetiza y secreta una familia de hormonas peptídicas relacionadas (hormonas natriuréticas cardíacas) con potentes efectos diuréticos, natriuréticos y relajantes del músculo liso vascular, y con complejas interacciones con los sistemas nervioso y hormonal¹.

Esta familia de péptidos incluye, en humanos, diversos tipos: ANP, de 28 aminoácidos; péptido natriurético cerebral (BNP), de 32 aminoácidos y otros péptidos derivados de la porción N-terminal de las cadenas peptídicas proANP y ProBNP. Sin embargo, existen otros péptidos natriuréticos, tales como el péptido natriurético tipo-C (CNP), la urodilatina (una forma renal de ANP) y el dendroapsis (DNP), que se libera en la aurícula en respuesta a estímulos no muy bien conocidos, que no son producidos ni secretados por cardiomiocitos, sino por otros tejidos². Su estructura queda reflejada en la figura 1.

1.2. Aspectos fisiológicos

1.2.1. Síntesis y secreción

La expansión del volumen ventricular y la sobrecarga de la presión cardíaca promueven un aumento de la síntesis de ANP y BNP en los miocitos cardíacos de los mamíferos. El ANP se sintetiza y almacena en el atrio, y se libera por el estímulo de la distensión auricular, mientras que el BNP se produce en los ventrículos y los estímulos para su liberación son las sobrecargas ventriculares de presión o volumen frecuentemente presentes en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y disfunción renal concomitante.

El propéptido proANP es la forma de almacenaje dominante en extractos cardíacos de mamíferos. Está formada por 126 aminoácidos y se sintetiza y almacena principalmente en los cardiomiocitos auriculares en forma de gránulos. Esta prohormona, antes de su secreción, es escindida en cantidades equimoleculares en dos moléculas: su extremo amino-terminal, forma biológicamente inactiva (NT-proANP1-98) y su extremo carboxi-terminal, forma biológicamente activa (CT-pro-ANP99-126) y denominada ANP.

Los péptidos natriuréticos tipo B se sintetizan inicialmente como pre-pro-péptidos de 134 aminoácidos, que se rompen en proBNP, de 108 aminoácidos, la molécula precursora que se almacena en los gránulos secretores de los miocitos. Tras su liberación, proBNP se divide por efecto de la proteasa furina en el fragmento N-terminal (NT-proBNP, de

76 aminoácidos; NT-proBNP1-76) y BNP (molécula biológicamente activa; CT-proBNP77-108) (figura 2). En humanos, BNP y NTproBNP se encuentran fundamentalmente en el miocardio ventricular izquierdo, pero también son detectables en el tejido auricular y ventricular derecho. Los estudios animales muestran que la inducción miocárdica y la secreción de los péptidos tipo B en situaciones de estrés miocárdico es rápida, con valores detectables en sangre pocos minutos después del estímulo.

1.2.2. Acciones fisiológicas

Las acciones fisiológicas del sistema de péptidos natriuréticos incluyen dilatación arterial y venosa, natriuresis y supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático.

EL ANP es la hormona segregada en mayor cantidad por el corazón en respuesta al estiramiento de los cardiocitos. Cumple una función endocrina, reduciendo la presión arterial mediante vasodilatación, inhibición de la actividad simpática y la disminución de la volemia. Esto último se produce mediante sus efectos diuréticos y natriuréticos a nivel renal. El BNP es una hormona de acción principalmente paracrina y su función es regular los procesos de hipertrofia cardíaca. Posee alguna o todas estas acciones en los mamíferos^{3,4}:

a) A nivel vascular: Relajan la vasoconstricción del músculo liso, tanto las de origen hormonal como las debidas al sistema nervioso; son

CAPÍTULO I

edematógenos, ya que aumentan la permeabilidad capilar, y por lo tanto provocan el paso de fluido intravascular al espacio intersticial en respuesta al aumento de presión hidrostática de la sangre en los capilares.

b) A nivel renal: Provocan aumento de la natriuresis, diuresis y de la filtración glomerular (hiperfiltración). Además de antagonizar todos los efectos conocidos que posee la Angiotensina II, también inhiben la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares.

c) A nivel de la glándula suprarrenal: Inhiben la síntesis de aldosterona en la zona glomerular.

1.2.3. Mecanismo de eliminación

La degradación in vivo de los péptidos natriuréticos se produce por dos mecanismos: unión a receptores NPR Cs, ampliamente distribuidos en el endotelio, que internaliza los péptidos en la célula para ser degradados; y por endopeptidasas neutras, extensamente distribuidas sobre células de varios tejidos⁵. La hormona BNP es más estable y tiene una mayor semivida que la ANP, ya que la BNP tiene menor afinidad por los receptores NPR-Cs.

Respecto a la estabilidad de los péptidos inactivos NT-proANP y NT-proBNP, sus aclaramientos son mucho más lentos que los de las hormonas activas, por lo que sus concentraciones en plasma son de 10 a 50 veces mayores⁶. La vida media de BNP es de sólo 18 minutos. Además, los

valores de BNP son poco estables *in vitro* y descienden de manera significativa durante las primeras 24 horas tras la extracción. Finalmente, si la sangre se almacena en tubos de cristal, los valores de BNP disminuyen por activación del sistema de la calicreína. NT-proBNP es una molécula biológicamente inerte y, como tal, no tiene mecanismos de eliminación activos. Su vida media es cercana a los 60-120 minutos. NT-proBNP es más estable que BNP, con muy pocas variaciones en su concentración plasmática hasta 72 horas después de la extracción de la muestra, y puede obtenerse en tubos de cristal sin ningún problema.

La estrecha asociación observada entre los niveles plasmáticos de BNP y NT-proBNP y el estado de la función renal sugiere que ésta es la principal ruta de eliminación de NT-proBNP⁷; sin embargo esta afirmación permanece todavía sin esclarecer totalmente. Hasta el momento, diversos estudios han mostrado que los niveles plasmáticos de BNP y NT-proBNP se encuentran elevados en pacientes con insuficiencia renal (IR), incluso en ausencia de IC^{8,9,10}. Muchos estudios sugieren que las concentraciones de NT-proBNP están más elevadas debido a que existe un aclaramiento renal alterado^{9,10}. Sin embargo, otros estudios sugieren que la secreción cardíaca aumentada debido a una enfermedad cardíaca coexistente podría explicar este aumento de la concentración de NT-proBNP¹¹. Por otra parte, existen actualmente datos que sugieren que el aclaramiento de NT-proBNP es, en gran parte, independiente de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) hasta niveles relativamente bajos de función renal. Por todo ello, se puede afirmar que el mecanismo exacto de eliminación renal permanece todavía oscuro.

1.3. Importancia diagnóstica de NT-proBNP en insuficiencia cardiaca aguda

Diversos estudios clínicos demuestran la utilidad de los niveles plasmáticos de NT-proBNP para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda (ICA)^{12,13,14}. En el estudio PRIDE (ProBNP Investigation of Dysnea in the Emergency Department)¹⁵ se incluyeron 599 pacientes que acudieron a un servicio de urgencias con disnea y se observó que los pacientes con diagnóstico final de ICA presentaron niveles plasmáticos de NT-proBNP más elevados que aquellos en los que la causa de la disnea no fue ICA (4.054 [1.675 – 10.028] contra 131 [46 – 433], $p < 0,001$). Además, la severidad de los síntomas de la ICA, según los criterios de la New York Heart Association (NYHA) fue directamente proporcional a los niveles de NT-proBNP.

En el estudio PRIDE también se demostró la utilidad de los niveles plasmáticos de NT-proBNP para el diagnóstico de ICA en determinados subgrupos de pacientes con diferentes comorbilidades como la IR, la diabetes mellitus o la enfermedad respiratoria obstructiva crónica (EPOC). Es importante remarcar el hecho de que los niveles plasmáticos de NT-proBNP presentaron un área bajo la curva (AUC) ROC para el diagnóstico de ICA mayor que los criterios clínicos (0,94 frente a 0,90, $p = 0,006$) y que el AUC ROC del diagnóstico clínico combinado con la medida de NT-proBNP fue mayor (0,96) comparado con NT-proBNP sólo ($p = 0,04$) y, sobretodo, con sólo el diagnóstico clínico ($p < 0,0001$).

En base a los resultados del estudio PRIDE se han propuesto diversos puntos de corte para el diagnóstico o exclusión de ICA en pacientes con

disnea: 300 ng/L excluye ICA con una alta probabilidad y un valor mayor o igual a 900 ng/L es óptimo como diagnóstico de ICA. En los valores del punto de corte no influye el sexo, habiéndose sugerido en estudios posteriores variaciones de los puntos de corte en función de la edad (tabla 1).

Sin embargo, hay que tener en cuenta que existen diversas entidades clínicas en las que pueden objetivarse niveles elevados de NT-proBNP en plasma sin presentar ICA, entre las que se encuentran la IC previa, las anomalías estructurales cardíacas sin IC, los síndromes coronarios agudos (SCA), arritmias, hipertensión pulmonar, sepsis, etc. En todos estos casos es importante una buena historia clínica y un examen físico exhaustivo para llegar a un diagnóstico correcto.

Por otra parte, al contrario de lo que sucede con los niveles plasmáticos de NT-proBNP, la evidencia disponible respecto a la utilidad de sus niveles urinarios para el diagnóstico de IC o disfunción ventricular es escasa. Hasta la fecha, tan sólo existen un número reducido de estudios en los que se ha mostrado que la determinación de péptidos natriuréticos en orina puede ser útil para la detección de la disfunción sistólica ventricular izquierda. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se han realizado en el ámbito extra-hospitalario y no todos los estudios han presentado resultados concordantes^{16,17}, por lo que su aplicación clínica, especialmente en pacientes con ICA, no se ha visto reflejada en las guías de práctica clínica. Entre las ventajas de la medición de los niveles urinarios frente a los plasmáticos se encuentran la comodidad y su carácter no invasivo.

1.4. Importancia pronóstica del NT-proBNP en insuficiencia cardiaca aguda

En pacientes con disnea aguda, cualquiera que sea su causa, una elevación de los niveles plasmáticos de NT-proBNP es un potente marcador pronóstico de consecuencias adversas, incluyendo la muerte, por lo que se recomienda, medir los niveles plasmáticos de NT-proBNP séricos para establecer un pronóstico, cualquiera que sea el diagnóstico final de dicha disnea aguda ¹⁵.

En pacientes con ICA, un punto de corte de 5000 ng/L (5180 ng/L) es un potente marcador de riesgo a corto plazo (76 días)¹⁸. Como predictor de riesgo a largo plazo, el punto de corte óptimo son aproximadamente 1000 ng/L (986 ng/L) para estratificar el riesgo a 1 año¹⁵.

Aunque un valor de NT-proBNP plasmático en pacientes con ICA es un potente marcador pronóstico, es lógico pensar que un valor de NT-proBNP post-tratamiento tiene un valor aun mayor; por lo tanto, se recomienda medir NT-proBNP basal y tras tratamiento¹⁹.

El NT-proBNP plasmático es, por sí solo, un potente marcador pronóstico en pacientes con ICA; sin embargo, en combinación con variables clínicas refuerza este valor pronóstico. Además, el NT-proBNP plasmático es claramente superior a muchas otras variables clínicas para la predicción de riesgo en pacientes con ICA, incluyendo la escala NYHA²⁰.

Cuando NT-proBNP se combina con marcadores convencionales como marcadores de IR, anemia, daño cardíaco o inflamación, el valor predictivo de NT-proBNP se refuerza^{21,22,23,24}.

En cuanto a la determinación de NT-proBNP urinario para predecir eventos adversos, nos podemos basar en otros 2 estudios previos. En el primero¹⁶, la presencia de concentraciones de NT-proBNP en orina elevadas se asoció a un pronóstico adverso, si bien las determinaciones de NT-proBNP en suero tuvieron un rendimiento predictor de mortalidad a 1 año ligeramente mejor que el de la determinación en orina (AUC de 0,8 frente a 0,75, para suero frente a orina). El segundo estudio es un estudio nuestro²⁵ en el que se comparó la capacidad de la determinación de NT-proBNP en plasma y orina de predecir un pronóstico adverso. Observamos que el NT-proBNP en orina no predecía (NT-proBNP en plasma sí) un pronóstico adverso (muerte o reingreso por IC) a pesar de que se subdividiera a los pacientes en función de la TFGe (superior o inferior a 60) o de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) (superior o inferior al 45%). La corrección mediante el valor de creatinina en orina no mejoró la eficiencia pronóstica de la determinación de NT-proBNP en orina.

2. Insuficiencia cardiaca aguda

2.1. Definición

La ICA se define como la rápida aparición o los cambios en los signos y síntomas de IC que requieren tratamiento urgente. El término se utiliza para designar a la IC de novo o a la descompensación de la insuficiencia cardiaca crónica (ICC). Los términos de ICA, IC y, exacerbación de la ICC son utilizados frecuentemente para describir este síndrome, y en realidad no hay aún acuerdo sobre cual sería la nomenclatura preferida. La clínica asociada generalmente a la ICA es la congestión pulmonar, aunque en algunos pacientes puede estar dominada por un gasto cardiaco reducido e hipoperfusión tisular.

Múltiples comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares pueden precipitar la aparición de ICA²⁶. Entre los ejemplos más comunes, se incluyen: un aumento de la postcarga secundario a hipertensión sistémica o pulmonar, un aumento de la precarga debido a la sobrecarga de volumen o a la retención de líquidos, una insuficiencia circulatoria similar a los estados de elevado gasto cardiaco, como infección, anemia o tirotoxicosis. Otros factores que pueden precipitar la aparición de ICA son la falta de adherencia al tratamiento de la IC y los consejos médicos, el uso de fármacos como AINE, inhibidores de la ciclooxigenasa y tiazolidinedionas (tabla 2).

2.2. Epidemiología

La IC es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en los países industrializados, cuya incidencia y prevalencia va en aumento en los últimos años^{27,28} debido principalmente al aumento progresivo de la edad poblacional. Además constituye la principal causa de ingresos hospitalarios en España entre las personas mayores de 65 años lo cuál conlleva un importante coste sanitario²⁸.

La prevalencia de IC en España, según los últimos estudios ronda el 6,8%²⁹. Así pues, en España, como en otros países occidentales, al menos un 2% de los individuos con edad superior a 40 años padece IC; aumentando esta frecuencia progresivamente con la edad, y alcanzando el 6-10% en los sujetos mayores de 60-70 años³⁰. A pesar de los numerosos avances terapéuticos en el manejo clínico de la IC durante los últimos 20 años, el pronóstico sigue siendo incluso peor que el de muchos tipos comunes de cáncer.

2.3. Clasificación clínica

La ICA refleja un amplio espectro de entidades para las que cualquier clasificación resultaría incompleta, si bien los pacientes con ICA suelen presentarse a modo de seis categorías clínicas:

– Empeoramiento o descompensación de la ICC (edema/congestión periféricos): historia de empeoramiento progresivo de la ICC, establecida y tratada, y evidencia de congestión sistémica y pulmonar.

– Edema pulmonar: el paciente presenta trabajo respiratorio grave, taquipnea y ortopnea con estertores pulmonares.

– IC hipertensiva: signos y síntomas de IC acompañados de presión sanguínea elevada y, generalmente, la función sistólica ventricular izquierda relativamente conservada.

– Shock cardiogénico: se define como la evidencia de hipoperfusión tisular inducida por IC tras la adecuada corrección de la precarga y de arritmias importantes. El shock cardiogénico se define como una reducción de la presión sanguínea sistólica (< 90 mmHg) o una caída de la presión arterial media (> 30 mmHg) y por diuresis escasa ($< 0,5$ ml/kg/h) o nula.

– IC derecha aislada: se caracteriza por un cuadro de bajo gasto cardiaco en ausencia de congestión pulmonar con un aumento de la presión venosa yugular, con o sin hepatomegalia, y bajas presiones de llenado ventricular izquierdo.

– SCA e IC: Aproximadamente el 15% de los pacientes con SCA tienen signos y síntomas de IC.

2.4. Fisiopatología

La IC es un síndrome de causa muy variada caracterizado por una incapacidad del corazón para mantener una situación circulatoria normal y adecuada para el individuo. Esta situación de disminución del gasto cardiaco produce un descenso del volumen circulante efectivo, a pesar de no existir una auténtica depleción de volumen. El riñón es el principal órgano afectado cuando el gasto cardiaco disminuye y contribuye significativamente en el

desarrollo del síndrome clínico de la IC. El riñón actúa ante esta reducción del volumen efectivo, reteniendo agua y sodio como si de una auténtica reducción de volumen se tratara, mediante la puesta en marcha de una serie de mecanismos, apareciendo entonces los signos y síntomas de congestión pulmonar y edemas característicos de la IC congestiva.

Estos mecanismos adaptativos tienen efectos beneficiosos inicialmente, llevando a la restauración del volumen arterial efectivo. Sin embargo, la hiperactivación del sistema renina - angiotensina - aldosterona y el sistema nervioso simpático conducen a la elevación de la resistencia vascular periférica, provocando un ciclo vicioso y un descenso más marcado de la función cardíaca. Además, la IC normalmente se acompaña de una alteración de la función renal, y se ha descrito que la IR es un factor de riesgo independiente que produce un aumento sustancial de la mortalidad cardiovascular^{31,32}.

Así pues, los sistemas cardiovascular y renal están íntimamente ligados en sus diversas funciones, sobre todo en el mantenimiento de una adecuada situación hemodinámica y en la regulación de la presión arterial sistémica. El sistema renal recibe entre un 20 y un 25% del gasto cardíaco total. Hasta un 50% de los pacientes diagnosticados de IC tienen algún grado de IR, y el 40% de los pacientes con IR tienen IC³³; es lo que se denomina actualmente insuficiencia combinada cardio-renal^{34,35,36,37,38,39}.

2.5. Diagnóstico

El diagnóstico de ICA se basa fundamentalmente en la realización de una historia clínica y la exploración física detalladas, así como en los datos obtenidos de diversas exploraciones complementarias, entre las que se encuentran el electrocardiograma, la radiografía de tórax, el ecocardiograma y las pruebas de laboratorio.

En relación a las pruebas de laboratorio, la evaluación diagnóstica inicial de los pacientes con ICA incluye hemograma completo y determinación de sodio, potasio, urea, creatinina, glucosa, albúmina, enzimas hepáticas e INR. Por otro lado, la determinación de los péptidos natriuréticos de tipo B (BNP y/o NT-proBNP) durante la fase aguda de la enfermedad tiene un valor predictivo negativo razonable para la exclusión de la IC, aunque en el momento actual carecemos de un consenso sobre los valores de referencia para el BNP o NT-proBNP en la ICA en diferentes grupos poblacionales. Tal y como hemos comentado anteriormente, estos péptidos tienen un importante papel en el diagnóstico y en el pronóstico de los pacientes con ICA.

3. Insuficiencia renal

3.1. Definición

La IR se define como la incapacidad por parte de los riñones de realizar sus funciones de filtración y eliminación de las toxinas y otras sustancias de deshecho generadas en la sangre. Fisiopatológicamente, la IR se describe como una disminución en el índice de filtrado glomerular, lo que se manifiesta en una presencia elevada de creatinina en el suero. Este deterioro puede aparecer de forma progresiva e irreversible, como en la insuficiencia renal crónica (IRC) o de forma brusca y a menudo reversible en relación, como en la insuficiencia renal aguda (IRA).

3.2. Epidemiología

La incidencia y prevalencia de la IRC no han sido nunca bien establecidas debido a las dificultades que plantea su diagnóstico en la población asintomática, ya que en la mayoría de los casos se realizan estudios transversales en los que la variable determinada es la creatinina plasmática.

Dichos estudios no permiten establecer la condición de cronicidad. Por el contrario, existen datos relativamente fiables acerca del número de nuevos pacientes aceptados para tratamiento sustitutivo de la función renal. En 1994, la incidencia media en Europa fue de 58,6 pacientes nuevos por millón de habitantes; en los países de la Unión Europea, esta incidencia fue de 80 pacientes nuevos por millón de habitantes. La prevalencia crece así mismo en todos los países desarrollados en torno a un 8% (Europa) y 10% (EE.UU. y

Japón). Las cifras por millón de habitantes son de 486 en la Unión Europea, 480 en España y 650 en Estados Unidos.

En países desarrollados la incidencia de la IRA puede estimarse alrededor de 200 casos por millón de habitantes por año según el estudio de Madrid⁴⁰. La incidencia de IRA no difiere en otros países con un nivel socioeconómico similar al español cuando los estudios son coetáneos.

3.3. Insuficiencia Renal Crónica

La IRC es la pérdida gradual y progresiva de la capacidad renal de excretar desechos nitrogenados, de concentrar la orina y de mantener la homeostasis del medio interno causada por una lesión estructural renal irreversible presente durante un período superior a 3 meses. De acuerdo al filtrado glomerular calculado o estimado con distintas fórmulas, se clasifica en diferentes estadios (tabla 3)

Desde el punto de vista fisiopatológico, como consecuencia de la destrucción progresiva de las nefronas, las que permanecen intactas empiezan a trabajar al máximo para adaptarse al aumento de las necesidades de filtración de solutos y de esta manera, suplir la función de las nefronas destruidas. Esta respuesta de adaptación provocará que dichas células se hipertrofien, lo que conlleva una pérdida de la capacidad de las mismas para concentrar la orina de forma adecuada. Uno de los primeros signos de la IRC es la poliuria, con excreción de orina que es casi isotónica con el plasma. Más

adelante, los túbulos empiezan a perder su capacidad para reabsorber electrolitos, seguidamente, como el organismo no puede librarse de los productos residuales a través de los riñones, aparece la uremia clínica y, finalmente, los desequilibrios hidroelectrolíticos del organismo empiezan a afectar a otros sistemas corporales. El conjunto de las manifestaciones de la IRC se incluye en el término uremia.

En cuanto a las causas de la IRC es conveniente saber distinguir entre los procesos que causan una lesión renal capaz de evolucionar a IRC, y los procesos que actúan independientemente de la enfermedad inicial y contribuyen a la progresión de la IR (tabla 4).

Las manifestaciones clínicas de la IRC dependen de la velocidad de instauración y de su estadio evolutivo. De los estadios evolutivos presentados en la tabla 4, normalmente no se producen síntomas durante el período de disminución de la reserva funcional renal, por lo que el diagnóstico de IRC en dicha fase es casual, debido a una determinación rutinaria de urea o creatinina, o al estudiar otra enfermedad intercurrente (diabetes, lupus, hipertensión, arteriosclerosis...). La mayoría de los síntomas atribuidos a la IRC corresponden a la fase de uremia. Una vez establecida la uremia, la clínica de la IRC es la que corresponde a la afectación de los distintos órganos y aparatos (tabla 5).

3.4. Insuficiencia renal aguda

La IRA puede aparecer en distintas situaciones clínicas, que pueden clasificarse en tres grandes categorías:

- IRA prerrenal: ocurre como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal, un descenso en la perfusión renal que compromete la filtración glomerular. No hay lesiones morfológicas en el parénquima renal. Es la más frecuente (aproximadamente un 55% de los casos) y a menudo se produce como consecuencia de un fallo a nivel de la bomba cardíaca o un estado de depleción hídrica.

- IRA postrenal: se produce cuando existe un obstáculo que impide la salida al exterior de la orina formada.

- IRA renal: ocurre como consecuencia de lesiones intrínsecas del propio parénquima renal o de sus vasos. Incluye trastornos que causan lesiones directas de los glomérulos y túbulos renales con la consiguiente disfunción de las nefronas.

Las causas desencadenantes quedan detalladas en la tabla 6.

3.5. Diagnóstico y métodos de evaluación de la función renal

Ante un paciente en el que se sospecha la existencia de IRC, las maniobras diagnósticas deben ir dirigidas a la confirmación de la enfermedad.

Los métodos más ampliamente utilizados en la práctica clínica para la evaluación de la función renal son:

Aclaramiento de creatinina (CrCl): Se necesita orina de 24 horas. La fórmula utilizada tradicionalmente para su uso es:

$$\text{CrCl (ml/min)} = \text{UCr (mg/dl)} \times \text{Vu (ml)} \times 1,73 / \text{SCr (mg/dl)} \times 1440.$$

Donde:

UCr es la creatinina en orina de 24 horas.

Vu es el volumen de orina recogido.

SCr es la creatinina en suero.

Permite determinar la capacidad del riñón para eliminar la creatinina de la sangre. Disminuye a medida que se deteriora la función renal, por lo que suele estar disminuido en las personas de edad avanzada. El principal inconveniente son los errores producidos ante las dificultades en la recogida exacta del volumen de orina de 24 horas.

Creatinina sérica: La creatinina es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina (que es un nutriente útil para los músculos). Es un producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que usualmente es producida por el cuerpo en una tasa muy constante.

Urea sérica: Es el principal producto terminal del metabolismo de proteínas en el hombre. La orina humana contiene unos 20g por litro, y un adulto elimina de 25 a 39 g. diariamente.

Tanto la creatinina como la urea séricas, permiten valorar la progresión y el tratamiento de la IRA. Ambas aumentan a medida que disminuye la función renal pero la creatinina es un mejor indicador de esta función, ya que no se ve afectada por la dieta, el estado de hidratación o el catabolismo tisular; sin embargo, tiene sus limitaciones porque sus valores normales son proporcionales a la masa muscular del cuerpo y tiene una ligera secreción tubular.

Cistatina C: La cistatina C es una proteína no glicosilada de 13 kDa de peso molecular producida por todas las células nucleadas. El bajo peso molecular y un alto punto isoeléctrico permiten a la cistatina C ser filtrada libremente y reabsorbida en el túbulo renal. Además, su producción es estable por lo que es un buen indicador de evaluación de la TFGe. Existen estudios que demuestran el beneficio de la utilización de los niveles de cistatina C respecto a los niveles de creatinina sérica y el CrCl en diversas enfermedades renales como por ejemplo la nefropatía IgA⁴¹ o la diabetes mellitus^{42,43}.

TFGe: Existen diversas fórmulas matemáticas que permiten estimar la tasa de filtrado glomerular y la función renal sin necesidad de recoger orina de 24 horas. Las fórmulas de cálculo más utilizadas se basan en la determinación de creatinina sérica. Algunas de las más utilizadas son:

CAPÍTULO I

Fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{ClCr (ml/min)} = [(140 - \text{edad}) \times \text{peso}] (0,85 \text{ sí mujer}) / \text{Cr (mg/dl)} \times 72$$

Fórmula de MDRD-4 (abreviada):

$$\text{TFGe (ml/min/1,73m}^2) = 186 \times (\text{Creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer})$$

El empleo de estas fórmulas tiene la ventaja respecto al CrCl de que es mucho menos costoso ya que necesitamos únicamente la determinación de creatinina y no es necesario recoger orina de 24 horas. El inconveniente es que estas fórmulas suelen sobreestimar el filtrado glomerular.

Aunque en los últimos años han aparecido marcadores que parecen ser mucho más sensibles que la creatinina en la detección precoz de la IR, como la misma cistatina C o la beta traza proteína (BTP), ésta continúa siendo la más utilizada en el diagnóstico de IR tanto por sí sola como formando parte de las fórmulas de cálculo del filtrado glomerular. Las razones básicas de su utilización en la clínica son debidas a que existe una experiencia contrastada de uso, está incluida en casi todas las definiciones, su utilización es universal y en la mayoría de laboratorios clínicos y su coste es barato.

Proteinuria: La presentación de una enfermedad renal a menudo aparece con el hallazgo ocasional de un análisis sistemático de orina anormal, cuyo signo más precoz es la proteinuria, que puede preceder incluso en años a otros signos de enfermedad renal, como la elevación de creatinina plasmática. Por

otro lado, la presencia de proteinuria no siempre indica un estado patológico, por lo que su hallazgo debe ir seguido de un diagnóstico diferencial para determinar su origen: pre-renal, glomerular, tubular o post-renal.

- Proteinuria glomerular:

Es el tipo de proteinuria más grave y más frecuente. Se produce cuando el glomérulo pierde su capacidad de retención de las proteínas plasmáticas y éstas aparecen en el filtrado glomerular. Aunque los túbulos pueden reabsorber y catabolizar parte de estas proteínas filtradas, se produce un aumento de la eliminación urinaria de albúmina y otras proteínas de peso molecular similar, como la transferrina.

La proteinuria glomerular se puede detectar de forma rutinaria mediante una simple tira reactiva para albúmina. Si la tira es negativa, se puede excluir que sea clínicamente significativa. Si la tira es positiva, se debe continuar con una evaluación cuantitativa de las proteínas excretadas. Ya que la mayor parte de la proteína excretada es albúmina, la proteinuria glomerular a menudo se conoce como albuminuria.

Podemos encontrar un aumento de la permeabilidad glomerular en numerosas condiciones caracterizadas por una alteración de la estructura glomerular, producidas por un daño estructural o ultraestructural (glomerulonefritis), o por una alteración en las cargas eléctricas de la membrana basal glomerular (nefrosis lipoidea), ocasionando un aumento de los coeficientes de filtración de las moléculas. Así, aunque la cantidad de proteínas

que contacte con la barrera de filtración sea normal, al estar aumentado el coeficiente de filtración, la cantidad de proteínas que se filtre estará elevada. La evaluación de la selectividad de la membrana glomerular es útil para hacer el diagnóstico diferencial y determinar el pronóstico:

- Si la alteración está en la ultraestructura glomerular, se filtrarán proteínas de todo tamaño, grandes como la albúmina (66 kDa) y muy grandes, como las inmunoglobulinas (>150 kDa), constituyendo una proteinuria no selectiva, característica de los procesos que cursan con daño en la estructura histológica del glomérulo.

- Cuando existe fundamentalmente una alteración en la barrera eléctrica glomerular, pero sin daño en su estructura histológica, se filtran solamente proteínas grandes, como la albúmina, pero no inmunoglobulinas, dando lugar a una proteinuria selectiva (proteínas entre 40 y 90 kDa).

- En los estadios finales de la enfermedad, cuando los glomérulos se destruyen y se vuelven menos funcionales, la proteinuria disminuye y aparece el fracaso renal.

La proteinuria glomerular también se clasifica en función de la cantidad de proteína eliminada. El grado de excreción proteica se determina generalmente en una muestra de orina de 24 horas, ya que en las muestras aleatorias varía considerablemente la concentración proteica. Sin embargo, una mejor alternativa consiste en determinar en muestras aleatorias el índice proteína/creatinina, ya que la concentración de creatinina es relativamente constante para cada sujeto, y el índice correlaciona bien con la excreción total de proteínas en 24 horas. La determinación de proteínas totales no discrimina

entre proteínas individuales, y cuando los valores están próximos a la normalidad es preferible la cuantificación de proteínas de forma selectiva.

Según la cantidad de proteína eliminada, podemos clasificar la proteinuria glomerular en:

a) Proteinuria leve: Se caracteriza por pérdidas proteicas inferiores a 1 g/día. Aparece en las fases poco activas de las enfermedades glomerulares y en la proteinuria funcional o benigna.

Ésta es una forma de proteinuria glomerular debida probablemente a cambios del flujo sanguíneo a través del glomérulo. Se asocia con el ejercicio, la fiebre, exposición al frío, IC congestiva, hipertensión y arteriosclerosis.

Dentro de este grupo también podemos clasificar la proteinuria gestacional. En el embarazo normal la excreción de proteína puede aumentar hasta 200 o 300 mg/día. Siempre debemos diferenciar este leve aumento de la proteinuria derivada de la preeclampsia, que puede subir hasta los 3 g/día, y de las proteinurias debidas a una enfermedad renal latente o a una infección del tracto urinario.

b) Proteinuria moderada: Se caracteriza por una excreción de proteínas entre 1 y 3 g/día, y se asocia casi en su totalidad a la proteinuria glomerular. Dentro de este grupo también se encuentra la proteinuria postural u ortostática, que es una forma de proteinuria funcional con excreciones que pueden superar 1g al día. La proteinuria ortostática complica el diagnóstico en aquellos pacientes asintomáticos; si es transitoria, es probablemente benigna, pero si es crónica o no está

relacionada totalmente con la postura, se debe analizar cada 6 meses.

Si la proteinuria persiste, sugiere una enfermedad renal subyacente.

c) Proteinuria intensa: Se caracteriza por una excreción de proteínas superior a 3 g/día y aparece principalmente en el síndrome nefrótico. Éste es consecuencia de una pérdida de la selectividad de carga en la barrera de filtración, particularmente en la membrana basal y los podocitos. Se asocia con pérdidas de albúmina mayores de 2 g/día, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y edema, este último originado por la disminución de la presión oncótica intravascular debida a la pérdida de albúmina.

- Proteinuria tubular

Se caracteriza por la aparición en la orina de proteínas de bajo peso molecular, debido a una reabsorción defectuosa por los túbulos proximales renales. Por lo tanto, no se produce filtración de proteínas de alto peso molecular y se recuperarán en la orina aquellas proteínas que normalmente se filtran y son reabsorbidas, proteínas de bajo peso molecular (nefritis intersticial). Puede cursar en solitario, pero es más común verla asociada a proteinuria glomerular.

Cuando la proteinuria tubular aparece sola, la excreción de albúmina está ligeramente aumentada, pero no lo suficiente como para dar una reacción positiva en la tira reactiva de orina. Por tanto, son necesarios tests más específicos para detectar la proteinuria tubular simple o para identificarla en presencia de proteinuria glomerular.

Las proteínas que se excretan en la proteinuria tubular son proteínas de bajo peso molecular, tales como β 2-microglobulina, lisozima, proteína enlazante del retinol y α 1-microglobulina. Además, como respuesta al efecto tóxico e inflamatorio, se produce una excreción aumentada de proteínas tubulares de origen intracelular (N-acetil- β -D-glucosaminidasa), así como de diversos componentes de las membranas celulares, polipéptidos y enzimas.

Podemos clasificar la proteinuria tubular en:

a) Proteinuria tubular aguda: Puede aparecer en diversas alteraciones del metabolismo tales como quemaduras, pancreatitis aguda, envenenamiento con metales pesados o administración de drogas nefrotóxicas, pudiendo desaparecer completamente tras resolverse la enfermedad causante.

b) Proteinuria tubular crónica: Normalmente es irreversible. Puede ser de etiología hereditaria, como el síndrome de Fanconi, o debida a una enfermedad renal, como la pielonefritis crónica, o a una enfermedad sistémica, como la cirrosis o la sarcoidosis. También puede aparecer tras la toma de drogas o tóxicos, en cuyo caso una proteinuria tubular leve puede ser la única señal de daño renal progresivo. Las pruebas para el diagnóstico de proteinuria tubular se utilizan para monitorizar el rechazo al trasplante renal, la toxicidad por aminoglicósidos y cadmio y la pielonefritis crónica.

c) Proteinuria tubular asociada a proteinuria glomerular: Puede aparecer en pacientes febriles, durante el embarazo, tras ejercicio y traumas, después de un trasplante renal y en la IRC.

- Proteinuria pre-renal o por sobrecarga

Está producida por un exceso de proteínas de bajo peso molecular, que son filtradas por el glomérulo y exceden la capacidad reabsortiva de los túbulos. La proteinuria por sobrecarga puede ser producida por:

a) Proteinuria de Bence-Jones: debida a elevadas concentraciones plasmáticas de cadenas ligeras de inmunoglobulinas.

b) Hemoglobinuria: producida por un síndrome hemolítico agudo.

c) Mioglobinuria: debida a una destrucción muscular o tras un infarto (IAM).

d) Lisozimuria: producida en la enfermedad de Hodgkin, en leucemias, mielofibrosis y sarcoidosis.

e) β 2-microglobulinuria: debida a un aumento en el recambio leucocitario.

Estas proteínas, aunque no se asocian con enfermedades glomerulares o tubulares, sí que pueden originar una enfermedad renal al causar nefrotoxicidad. De todas ellas, la más importante es la proteinuria de Bence-Jones, ya que se asocia al mieloma múltiple, macroglobulinemia y linfoma. Su excreción en grandes cantidades da lugar a una degeneración de las células tubulares que puede llegar a producir IR, con disminución de la reabsorción tubular y una mayor excreción de proteínas a la orina, que puede desembocar en síndrome nefrótico.

La proteinuria de Bence-Jones puede pasar inadvertida si sólo se utiliza la tira reactiva para la detección de proteínas en orina, por lo que son necesarios métodos electroforéticos e inmunológicos para su identificación.

- Proteinuria post-renal

La proteinuria post-renal se define como la aparición en la orina de proteínas procedentes del tracto urinario inferior a los riñones, y normalmente es debida a procesos inflamatorios o degenerativos de la pelvis renal, uréteres, vejiga, próstata, uretra o genitales externos, que aumentan la producción de proteínas de estas estructuras. La eliminación proteica suele ser pequeña y puede ayudar al diagnóstico el examen microscópico del sedimento urinario, en busca de células inflamatorias o malignas. La presencia de eritrocitos o leucocitos en el interior de cilindros es indicativa de que el origen de la proteinuria es renal y no post-renal.

Osmolalidad urinaria: Es una forma de medir la capacidad tubular de concentración. Se mide mediante el descenso del punto de congelación de una disolución. Esta propiedad coligativa varía de modo lineal con el número de moléculas disueltas con respecto al número de moléculas de agua contenida en la orina.

Valores de Na⁺ urinario: Va asociado a la osmolalidad urinaria. Permite descartar los problemas de perfusión renal. En la necrosis tubular aguda, el riñón pierde su capacidad de regular la concentración urinaria y conservar Na⁺, con lo cual la orina tendrá una concentración de Na⁺ superior a 40 mEq/l (mientras que en la azoemia pre-renal, el Na⁺ urinario es inferior a los 20 mEq/l).

Sedimento urinario: Puede proporcionar información acerca de la causa y la localización de la enfermedad renal si se observa un sedimento urinario anormal (células tubulares renales y cilindros celulares, entre otros)

Como hallazgos analíticos acompañantes, es de esperar que la reducción del filtrado glomerular se acompañe de elevación de urea y fósforo, y descenso del calcio y bicarbonato plasmáticos. Los niveles de PTH suelen estar inapropiadamente elevados para la excreción urinaria de fósforo, que es <700 mg/día. El Na^+ y K^+ plasmáticos pueden estar normales hasta fases avanzadas de la enfermedad. La presencia de anemia de grado variable es constante, pero también se observa tras 7 días o más de IRA. Los defectos de la dilución y concentración de orina se reflejan en la tendencia a la isostenuria, en la poliuria y nicturia. La IRC es común a todas aquellas enfermedades glomerulares, vasculares, tubulares e intersticiales que determinan la pérdida irreversible y progresiva de unidades nefronales. En la IRC ambos riñones tienden a presentar un tamaño inferior al normal. Algunos trastornos cursan, no obstante, con riñones de tamaño normal o aumentado (diabetes, amiloidosis, tesarismosis, poliquistosis renal, uropatía obstructiva). Las pruebas de imagen destinadas a valorar el tamaño renal son útiles en el diagnóstico de sospecha de IRC: radiografía simple de abdomen; nefrotomografías; ecografía renal; tomografía axial computarizada, o renograma isotópico.

La radiología seriada ósea es útil para valorar el impacto y la evolución de la osteodistrofia renal. No son de esperar cambios radiológicos apreciables en períodos inferiores a 6 meses. En el seguimiento de la osteodistrofia renal,

la densitometría ósea no es superior a otras técnicas radiológicas o bioquímicas.

3.6. Síndrome cardio-renal

Los pacientes con IRC presentan un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares, así como los pacientes cardiopatas tienen una mayor incidencia de IRC. Además, la enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en pacientes en diálisis y el riesgo de muerte por eventos cardiovasculares es 10-20 veces superior que en aquellos con función renal normal. Por otro lado, entre un 30 y un 50% de los pacientes con IC padecen IRC y ésta representa un factor de mal pronóstico.

En el momento actual, los mecanismos intrínsecos de la comunicación cardio-renal, cuyos mecanismos fisiopatológicos son algo más que bajo gasto e hipoperfusión renal permanecen desconocidos. Si bien puede tratarse de una asociación por la coexistencia de factores de riesgo cardiovascular con la IRC o por un efecto directo del daño cardíaco sobre el daño renal o viceversa, la hipótesis más probable es que exista un nexo fisiopatológico común entre ambos.

El termino “síndrome cardio-renal” (SCR) es utilizado con mucha frecuencia a pesar de que la definición es poco precisa. Clásicamente el SCR ha sido definido como una condición caracterizada por el inicio o progresión de IR secundaria a IC. Sin embargo este término se utilizaba también para

CAPÍTULO I

describir los efectos negativos de la reducción de la función renal sobre el corazón y la circulación. La ausencia de una definición clara y la complejidad del conjunto de condiciones cardíacas y renales han contribuido a la dificultad en cuanto al diagnóstico y manejo.

La visión actual del SCR incluye diversos escenarios en los que de forma aguda o crónica el fracaso orgánico primario puede ser tanto el corazón como el riñón. Los efectos directos e indirectos de la disfunción de cada uno de estos órganos pueden iniciar y perpetuar el daño en el otro órgano.

Recientemente se ha propuesto una nueva clasificación de SCR en 5 subtipos considerando la naturaleza bidireccional (cardíaca y renal) de esta entidad clínica y teniendo en cuenta la fisiopatología, el periodo de tiempo y la naturaleza de la patología cardíaca y renal concomitante.

SCR Tipo 1 ó SCR Agudo: Refleja un empeoramiento brusco de la función cardíaca (ej. shock cardiogénico, edema agudo de pulmón con función ventricular izquierda preservada, descompensación de ICC e IC de predominio derecho) que ocasiona secundariamente daño renal.

SCR Tipo 2. Alteración crónica de la función cardíaca (ej. ICC) que causa IRC progresiva.

SCR Tipo 3 o síndrome renocardiaco agudo. Empeoramiento brusco de la función renal (ej. Isquemia renal aguda o glomerulonefritis) que causan disfunción cardíaca aguda (IC, arritmias, isquemia)

CAPÍTULO I

SCR Tipo 4 o síndrome renocardiaco crónico. Estado de IRC (glomerulopatía crónica) que contribuye a disfunción cardíaca, hipertrofia cardíaca, y/o aumento de riesgo de eventos cardiovasculares.

SCR Tipo 5 o secundario. Condición sistémica (ej. sepsis) que causa ambas disfunciones: cardíaca y renal.

PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS

Una posible estrategia para mejorar el manejo de los pacientes con ICA es la que se basa en el empleo de biomarcadores para mejorar la valoración diagnóstica y pronóstica de estos pacientes y que, en conjunto, puede ayudar en la toma de decisiones terapéuticas por parte del clínico. Como hemos comentado en los apartados 1.3 y 1.4 de este trabajo, de entre los biomarcadores cardiacos, la determinación plasmática de NT-proBNP en plasma ha mostrado ser especialmente útil para establecer el diagnóstico de ICA, y es capaz de aportar una información pronóstica valiosa en los pacientes que acuden a servicios de urgencias hospitalarios por disnea aguda. Además, el uso de las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP puede ser útil para la selección de los pacientes según su gravedad y para la asistencia intrahospitalaria de los pacientes con ICA^{18,44,45,46,47,48}. Estudios recientes han mostrado que la determinación de la concentración de péptidos natriuréticos en orina puede ser útil en la predicción de eventos clínicos adversos en pacientes con IC^{16,49}. Sin embargo, estos estudios han examinado predominantemente a pacientes ambulatorios con ICC y hasta el momento no se han realizado comparaciones con determinaciones plasmáticas en pacientes con ICA. En consecuencia, la aplicabilidad de la utilidad pronóstica de las concentraciones urinarias de NT-proBNP a pacientes con ICA continúa sin estar clara.

Por otro lado, mientras que el mecanismo de producción del NT-proBNP es bien conocido, su modo de eliminación y en particular el papel que juega la función renal en dicho proceso constituye un área de incertidumbre en el

campo de la investigación. En este sentido, diversos estudios han mostrado que los niveles plasmáticos de NT-proBNP se encuentran elevados en pacientes con IR incluso en ausencia de IC obvia^{9,10,50}. Además, se ha sugerido que la presencia de IR podría afectar a la utilidad clínica del NT-proBNP para el diagnóstico o exclusión de ICA. Por otra parte, hay estudios recientes que sugieren que las concentraciones de NT-proBNP plasmáticas poseen un valor pronóstico importante en cuanto a la predicción de eventos cardiovasculares futuros en pacientes con diferentes grados de disfunción renal, desde leve hasta estadios finales⁵¹. Ya que la IR y la IC comparten factores de riesgo y que la IR es muy prevalente en pacientes con ICA, parece importante intentar aclarar el mecanismo responsable de la elevación de la concentración de NT-proBNP en pacientes con ICA e IR concomitantes. Estudios previos han sugerido que las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP aumentan en pacientes con IR como consecuencia de un aclaramiento dañado; sin embargo, otros estudios sugieren que la secreción cardiaca aumentada debido a una enfermedad cardiaca coexistente podría explicar el hallazgo. Por otra parte, existen datos actuales que sugieren que el aclaramiento de NT-proBNP es en gran parte independiente del ratio de TFGe hasta niveles relativamente bajos de función renal.

Una manera de comprender mejor el papel de la función renal en el aclaramiento de NT-proBNP en pacientes con ICA es examinar concentraciones de estos péptidos en orina. Sin embargo, existen pocos datos específicos por lo que respecta al impacto de la función renal tubular y

CAPÍTULO I

glomerular en las concentraciones de NT-proBNP urinario en pacientes con ICA.

OBJETIVOS DE TRABAJO

En base a lo anteriormente expuesto nos planteamos los siguientes objetivos:

1. Evaluar como influye la función renal glomerular, medida por TFGe, en la concentración de NT-proBNP urinario.
2. Evaluar la relación entre las concentraciones de marcadores bioquímicos específicos de función renal glomerular y tubular y las concentraciones de NT-proBNP, para ayudar a identificar su mecanismo de eliminación renal.
3. Evaluar el valor pronóstico de los niveles de NT-proBNP urinario y compararlo con el de NT-proBNP en plasma en pacientes con ICA.

ANEXOS

I. Figuras

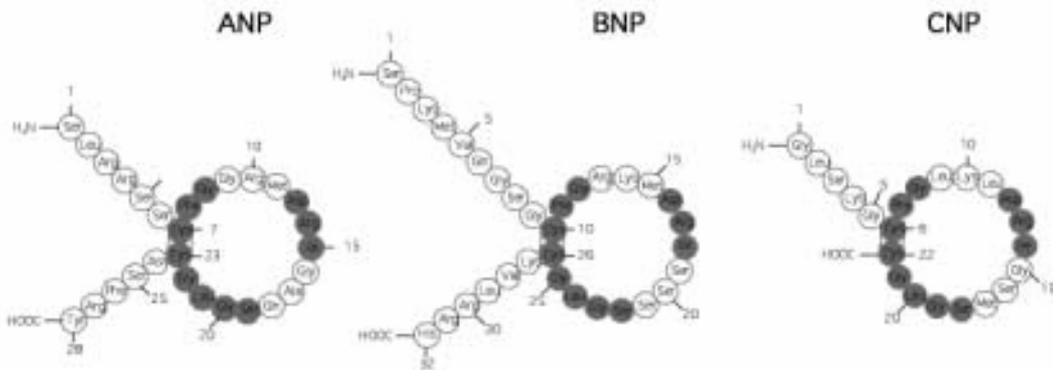


Figura 1. Estructura química de los péptidos natriuréticos.

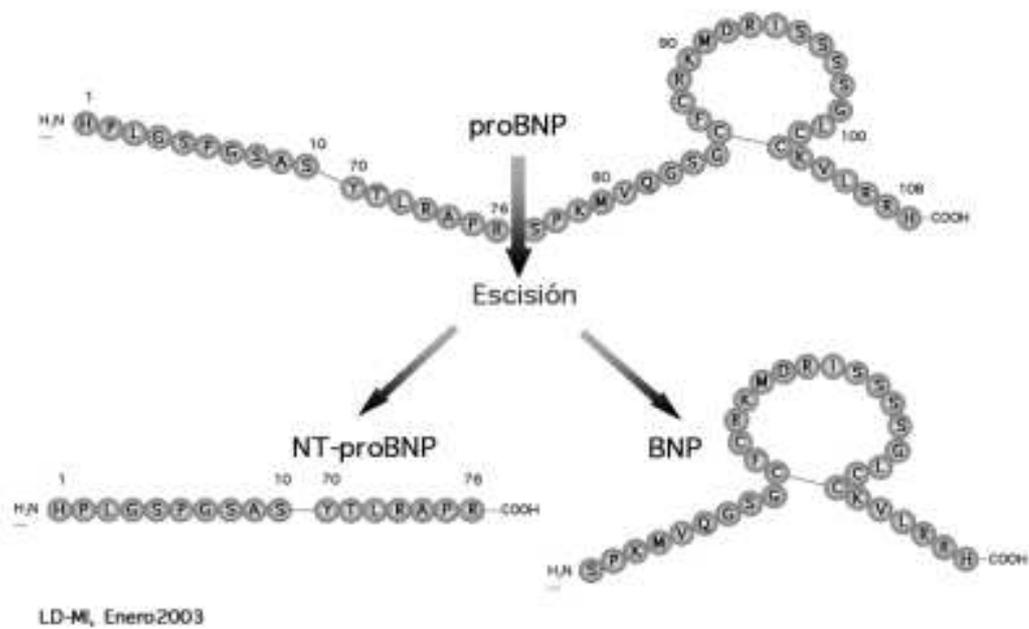


Figura 2. Escisión de la molécula de ProBNP en BNP y NT-proBNP.

II. Tablas

Tabla 1. Puntos de corte recomendados para la evaluación diagnóstica de pacientes con disnea.

	Edad (años)	Punto de corte óptimo (ng/L)
<i>Diagnóstico (confirma IC)</i>	<50	450
	50 – 75	900
	>75	1800
<i>Exclusión (descarta IC)</i>	Independiente de la edad	300

Tabla 2. Causas y factores desencadenantes de la insuficiencia cardiaca aguda.

Enfermedad cardiaca isquémica
Síndromes coronarios agudos
Complicaciones mecánicas del IAM
Infarto ventricular derecho
Valvular
Estenosis valvular
Regurgitación valvular
Endocarditis
Disección aórtica
Micardiopatías
Miocardopatía posparto
Miocarditis aguda
Hipertensión/arritmia
Hipertensión
Arritmia aguda
Insuficiencia circulatoria
Septicemia
Tirotoxicosis
Anemia
Cortocircuitos eléctricos
Taponamiento
Embolismo pulmonar
Descompensación de la ICC preexistente
Falta de cumplimiento del tratamiento
Fármacos (AINE, inhibidores de la COX y tiazolidinedionas)
Sobrecarga de volumen
Infecciones, especialmente neumonía
Daño cerebrovascular
Cirugía
Disfunción renal
Asma, EPOC
Abuso de drogas
Abuso de alcohol

COX: ciclooxigenasa;

Tabla 3. Clasificación de la enfermedad renal crónica.

Estadio	TFGe (ml/min/1,73m ²)	Descripción
1	≥90	Daño renal con FG normal
2	60-89	Daño renal, ligero descenso del FG
3	30-59	Descenso moderado del FG
4	15-29	Descenso grave del FG
5	< 15 ó diálisis	Prediálisis / diálisis

Tabla 4. Causas de insuficiencia renal crónica.

Procesos capaces de causar lesión renal	
<i>Enfermedades renales primarias</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ● Glomerulonefritis extracapilares: tipos I, II y III ● Glomerulonefritis mesangioproliferativas ● Nefropatías tubulointersticiales <ul style="list-style-type: none"> - Pielonefritis crónica con reflujo vesicouretral - Pielonefritis crónica con obstrucción - Nefropatía obstructiva congénita - Nefropatía obstructiva adquirida - Pielonefritis idiopática ● Nefropatías por nefrotóxicos <ul style="list-style-type: none"> - Analgésicos: paracetamol, fenacetina, ácido salicílico - AINE - Litio - Fármacos antineoplásicos: cisplatino, nitrosoureas - Ciclosporina A - Metales: plomo, cadmio, oro, mercurio, arsénico, cromo 	<ul style="list-style-type: none"> ● Nefropatías quísticas y displasias renales <ul style="list-style-type: none"> - Poliquistosis renal autosómica dominante - Poliquistosis renal autosómica recesiva - Enfermedad quística medular – nefronoptosis - Hipoplasia renal oligonefrónica - Hipoplasia renal segmentaria - Displasia renal bilateral subtotal ● Nefropatías heredofamiliares <ul style="list-style-type: none"> - Nefritis congestiva hereditaria con sordera (síndrome de Alport) - Nefritis progresiva hereditaria sin sordera - Enfermedad de Fabry - Síndrome uña-rótula - Síndrome nefrótico congénito - Déficit de lecitinacolesterol-acetiltransferasa - Osteolisis hereditaria - Enfermedad de Wilson, glucogenosis tipo I - Cistinosis, oxaluria primaria
<i>Enfermedades sistémicas con afectación renal secundaria</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Nefropatías vasculares Nefropatía isquémica (ateromatos) Enfermedad renal ateroembólica Nefroangiosclerosis Colagenosis 	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome urémico hemolítico Vasculitis Síndrome de Goodpasture Sarcoidosis Disproteinemias
<i>Procesos capaces de hacer progresar la enfermedad</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Hipertensión intraglomerular Hipertensión arterial de cualquier intensidad Niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad Hipercalcemia Hiperuricemia Proteinuria > 1-2 g/día Obstrucción urinaria Reflujo Disminución del volumen extracelular (deshidratación, hemorragia, etc) 	<ul style="list-style-type: none"> IC congestiva Infecciones sistémicas víricas o bacterianas Administración de nefrotóxicos exógenos Malnutrición Ferropenia Dietas con alto contenido en proteínas Dietas con alto contenido en fósforo Factores genéticos ¿Secuencia "D" en el gen de la enzima de conversión de la angiotensina II?

CAPÍTULO I

Tabla 5. Manifestaciones clínicas por órganos y aparatos.

<p>Trastornos cardiovasculares</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Homeostasia Na⁺ y H₂O <ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión, enfermedad aortopulmonar - Deplección de volumen ● Hipertensión <ul style="list-style-type: none"> - Volumen dependiente - Riñones presores ● Arteriosclerosis <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad coronaria - AVC, TIA - Enfermedad vascular periférica - Calcificaciones y disfunción valvular - Alteración de la lecitina-colesterol aciltransferasa ● Aceleración de la vasculopatía diabética ● Pericarditis <ul style="list-style-type: none"> - Taponamiento - Intolerancia a la diálisis 	<p>Trastornos gastrointestinales</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Anorexia, náuseas y vómitos ● Gastritis urémica <ul style="list-style-type: none"> - Hipersecreción ácida - Trombocitopatía ● Pancreatitis, parotiditis
<p>Trastornos hematológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Anemia <ul style="list-style-type: none"> - Déficit de eritropoyetina - Defecto en el uso de Fe - Hemólisis mecánica - Déficit de folato ● Diatesis hemorrágica <ul style="list-style-type: none"> - Trombocitopenia ● Respuesta inmune <ul style="list-style-type: none"> - Rosetas T - Migración leucocítica - Fagocitosis - Hipergammaglobulinemia 	<p>Trastornos hidroelectrolíticos</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Sodio <ul style="list-style-type: none"> - Hiponatremia leve. No suele requerir tratamiento ● Potasio <ul style="list-style-type: none"> - Hiperpotasemia en situaciones con oliguria: diabetes, acidosis tubular tipo IV, betabloqueantes, IECA, AINE, diuréticos distales, "sal de régimen", estreñimiento ● Ácido-básico <ul style="list-style-type: none"> - Acidosis grave (<18 mEq/l) si FG < 10% - Disminuye la producción de 1,25 OHD₃ - Disminuye la contractilidad cardíaca - Disnea - Aumenta el desarrollo de osteopatías ● Calcio, fósforo, magnesio <ul style="list-style-type: none"> - Osteitis fibrosa - Osteomalacia - Enfermedad ósea adinámica - Calcificaciones metastásicas - Calcificaciones vasculares - Fracturas patológicas - Miopatía paratiroidea
<p>Trastornos dermatológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Prurito <ul style="list-style-type: none"> - Uremia, PTH ● Calcifilaxia <ul style="list-style-type: none"> - Ca x P 	<p>Trastornos neurológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Inversión vigilia/sueño ● Disminución del nivel de alerta ● Disminución de la capacidad intelectual <ul style="list-style-type: none"> - Cálculo - Memoria reciente ● Evolución hacia el coma <ul style="list-style-type: none"> - Temblor, asterixis - Mioclonías, convulsiones - Neuropatía sensorial y motora - Demencia dialítica - Síndrome de desequilibrio
<p>Trastornos endocrinológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Resistencia a TRH <ul style="list-style-type: none"> - Disminución de TSH ● Déficit conversión de T₄ en T₃ (eutiroides) <ul style="list-style-type: none"> - Disminución de T₃ ● Hombre <ul style="list-style-type: none"> - Reducción de espermatogénesis y líbido - Aumenta FSH y LH ● Mujer <ul style="list-style-type: none"> - Amenorrea y esterilidad - Prolactina elevada, estrógenos y PRL disminuidos - Embarazo excepcional y reducción de la supervivencia fetal 	<p>Trastornos del crecimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Talla baja en IRC de inicio en la infancia ● Causas <ul style="list-style-type: none"> - Desnutrición - Restricción obligada de fósforo - Defecto de vitamina D - Esteroides - Osteodistrofia renal - Acidosis - GH, somatomedinas

AVC: accidente vascular cerebral; TIA: accidente isquémico transitorio; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

CAPÍTULO I

Tabla 6. Causas desencadenantes de insuficiencia renal aguda.

IRA pre-renal
Por bajo gasto cardíaco IAM, IC, arritmias
Por reducción de volumen Hemorragias, pérdidas digestivas, renales o cutáneas
Reducción del líquido extracelular Hipoalbuminemia, traumatismos, quemaduras
Vasodilatación periférica Sepsis por gramnegativos
IRA renal
Lesiones vasculares Trombosis y embolia renales, trombosis venosa bilateral, ateroembolia, vasculitis, hipertensión acelerada, enfermedades del tejido conjuntivo
Lesiones glomerulares Glomerulonefritis agudas, vasculitis, enfermedades del tejido conjuntivo
Lesiones tubulointersticiales Pielonefritis aguda, rechazo de trasplante, obstrucción tubular difusa
Necrosis tubular aguda o nefropatía vasomotora
IRA post-renal
Lesiones ureterales Intrínsecas: litiasis, coágulos, necrosis papilar Extrínsecas: tumores próximos, ligaduras, fibrosis retroperitoneal
Lesiones de vejiga Hipertrofia y carcinoma prostático Rotura vesical Disfunción neurógena
Lesiones de uretra Traumatismos

CAPÍTULO II

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Población y protocolo de estudio

Entre septiembre de 2006 y febrero de 2008, se incluyeron prospectivamente un total de 145 pacientes consecutivos ingresados, con un diagnóstico inicial de ICA, en el Servicio de Cardiología del Hospital Virgen de la Arrixaca. A la llegada de cada paciente al servicio de Urgencias del hospital, se le recogieron simultáneamente muestras de sangre y orina. Tras el ingreso hospitalario, en 138 de esos pacientes se estableció un diagnóstico final de ICA, los cuales representan la población incluida en este estudio. El diagnóstico de ICA se realizó mediante estudios cardiológicos, independientemente de los niveles de NT-proBNP y basado en las guías de consenso actuales, y se definió como el rápido o gradual comienzo de signos y síntomas de IC, teniendo como consecuencia una hospitalización no planeada, e incluyendo tanto casos nuevos de ICA como descompensación aguda de la ICC²⁶.

Al ingreso, se recogieron prospectivamente las siguientes características clínicas basales: edad, sexo, tensión arterial, fumadores, colesterolemia, presencia de diabetes mellitus, estado de anemia usando la definición de la World Heart Organization (hemoglobina <13 g/dl para los hombres y <12 g/dl para las mujeres), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IC previa, ataques previos, la clase funcional según la NYHA, la etiología de la cardiomiopatía, ritmo cardiaco, bloqueo de la rama, necesidad de soporte con inotropos y medicación actual al ingreso.

Se realizó un ecocardiograma transtorácico en dos dimensiones en todos los pacientes tras el alta hospitalaria, usando un equipo Sonos 5500 (Philips, Andover, MA). La FEVI se determinó usando el método biplano de Simpson. Todos los pacientes recibieron un tratamiento estándar según lo recomendado por las guías existentes en ese momento⁵². Durante todo el periodo de hospitalización, las decisiones de tratamiento clínico de cada paciente fueron tomadas por el cardiólogo encargado, que no conocía las concentraciones de NT-proBNP del paciente.

2. Parámetros de laboratorio

2.1. Recogida de muestras

Se obtuvieron simultáneamente muestras de sangre y orina de todos los pacientes a su llegada al servicio de urgencias. Las muestras de sangre se recogieron en tubos secos (sin anticoagulante) y un gel separador y las muestras de orina se recogieron en un tubo de orina de pico de 10 ml. de capacidad. Ambos tipos de muestra se centrifugaron a 2500 rpm durante 10 minutos a 4°C. El espécimen resultante de las muestras de sangre fue suero. El suero y la orina separada de su sedimento se guardaron en criotubos a -80°C hasta su análisis. Antes del análisis, las muestras de orina fueron centrifugadas dos veces a 2500 rpm durante 30 minutos a 4°C para evitar las posibles interferencias en la medida del NT-proBNP producida por la precipitación de sales en la orina.

2.2. Parámetros analizados

Los parámetros de laboratorio medidos en suero fueron: glucosa, creatinina, urea, albúmina, sodio, ácido úrico, proteína C reactiva (PCR), Troponina T, cistatina C, BTP y NT-proBNP. Se midieron en orina los siguientes parámetros: alfa-1 microglobulina, albúmina (MAU) y NT-proBNP. La medida de BTP, MAU y alfa-1 microglobulina se realizó mediante un ensayo nefelométrico utilizando un nefelómetro BN-ProSpec[®] de Dade Behring[®]-Siemens[®]. La concentración del resto de parámetros bioquímicos se midió en un analizador Modular Analytics SWA[®] (Roche Diagnostics[®] GMBH, Mannheim, Germany). La medida de sodio se obtuvo por potenciometría en el módulo ISE. NT-proBNP y Troponina T se analizaron mediante un inmunoensayo por electroquimioluminiscencia (ECLIA) usando el módulo E170. La PCR se midió por turbidimetría y el resto de parámetros de obtuvieron por espectrofotometría en el módulo P800. Para el cálculo de la TFGe se utilizó la versión abreviada de la fórmula Modification of Diet in Renal Disease TFGe (MDRD-4)⁵³: $TFGe \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer})$

Los parámetros de laboratorio que fueron estudiados presentaron las siguientes características técnicas (tabla 7):

Glucosa: La técnica analítica empleada para su determinación en suero fue la espectroscopía de absorción molecular. Se utilizó el método enzimático de la hexoquinasa^{54,55}.

CAPÍTULO II

El límite inferior de detección fue de 2 mg/dl. El coeficiente de variación (CV) intraserie o repetitibilidad osciló entre 0,5 y 0,7% y el CV interserie, también llamado precisión intermedia o interdía osciló entre 1,1 y 1,3 %, según el espécimen utilizado para su cálculo.

Creatinina: La técnica analítica empleada para su determinación en suero fue la espectroscopía de absorción molecular. Se utilizó un método cinético colorimétrico basado en el método de Jaffé^{56,57,58}. El límite inferior de detección fue de 0,17 mg/dl. El coeficiente de variación intraserie osciló entre 1,3 y 3,2 % y el CV interserie entre 2,2 y 3,5%, según el espécimen utilizado para su cálculo.

Urea: La técnica empleada para su determinación en suero fue la espectroscopía de absorción molecular. Se utilizó el método cinético con ureasa y glutamato deshidrogenasa^{59,60,61,62}. El límite inferior de detección fue de 3 mg/dl. El CV intraserie osciló entre 0,6 y 0,9% y el CV interserie entre 1,1 y 1,3%, según el espécimen utilizado para su cálculo.

Albúmina: La técnica empleada para su determinación en suero fue la espectroscopía de absorción molecular. Se utilizó el método colorimétrico que emplea verde de bromocresol (BCG)⁶³. El límite inferior de detección fue de 0,2 g/dl. El CV intraserie osciló entre 0,5 y 1,1% y el CV interserie entre 0,9 y 1,5 %, según el espécimen utilizado para su cálculo.

CAPÍTULO II

Sodio: La técnica empleada para su determinación en suero fue la potenciometría directa con electrodo selectivo de sodio^{64,65}. El límite inferior de detección fue de 80 mmol/l. El CV intraserie osciló entre 0,2 y 1,7 %, según el espécimen utilizado para su cálculo. El CV interserie, también llamado precisión intermedia o interdía osciló entre 0,6 y 2,5 %, según el espécimen utilizado para su cálculo.

Ácido Úrico: La técnica empleada para su determinación en suero fue la espectroscopía de absorción molecular. Se utilizó el método enzimático colorimétrico que utiliza las enzimas uricasa y peroxidasa. El límite inferior de detección fue de 0,2 mg/dl. El CV intraserie osciló entre 0,5 y 0,7% y el CV interserie entre 1,3 y 1,6 %, según el espécimen utilizado para su cálculo.

PCR: La técnica empleada para su determinación en suero fue la turbidimetría potenciada con partículas de látex recubiertas con anticuerpos anti-PCR (ratón) en un tampón de glicina. El límite inferior de detección fue de 0,1 mg/dl. El CV intraserie osciló entre 0,6 y 3,7 % y el CV interserie entre 1,8 y 4,0 %, según el espécimen utilizado para su cálculo.

NT-proBNP: La técnica empleada para su determinación en suero fue un inmunoensayo tipo ECLIA. El límite inferior de detección fue de 5 pg/ml. El CV intraserie osciló entre 1,2 y 1,9 % y el CV interserie entre 1,7 y 3,1 %, según el espécimen utilizado para su cálculo.

La variante de la técnica del ECLIA es la tipo sandwich.

CAPÍTULO II

Troponina T: La técnica empleada para su determinación en suero fue un inmunoensayo tipo ECLIA. El límite inferior de detección fue de 0,010 µg/l. El CV intraserie osciló entre 0,8 y 2,4% y el CV interserie entre 1,7 y 5,0 %, según el espécimen utilizado para su cálculo.

Cistatina C: La técnica empleada para su determinación en suero fue la nefelometría. El límite inferior de detección depende de la curva de calibración utilizada según el valor del lote del calibrador suministrado por el fabricante en cada caso. El CV intraserie osciló entre 2,9 y 5,2 % y el CV interserie entre 7,4 y 13,2 %, según la concentración de partida de proteína utilizada para su cálculo.

BTP: La técnica empleada para su determinación en suero fue la nefelometría. El límite inferior de detección depende de la curva de calibración utilizada según el valor del lote del calibrador suministrado por el fabricante en cada caso.

Alfa-1 microglobulina: La técnica empleada para su determinación en suero fue la nefelometría. El límite inferior de detección depende de la curva de calibración utilizada según el valor del lote del calibrador suministrado por el fabricante en cada caso. El CV intraserie osciló entre 2,9 y 5,2 %y el CV interserie entre 7,4 y 13,2 %, según la concentración de partida de proteína utilizada para su cálculo.

MAU: La técnica empleada para su determinación en suero fue la inmunoturbidimetría. Los anticuerpos anti-albúmina del reactivo reaccionan con el antígeno de la muestra formando un complejo antígeno-anticuerpo que se mide turbidimétricamente después de la aglutinación. El límite inferior de detección fue de 3 mg/l. El CV intraserie osciló entre 0,5 y 3,5 % y el CV interserie entre 1,2 y 2,8 %, según el espécimen utilizado para su cálculo.

Los valores de referencia de cada se presentan en la tabla 8.

2.3. Técnicas empleadas para el análisis

Espectrometría de absorción: En la técnica espectrométrica se compara la intensidad de un haz de luz medida antes y después de la interacción con una muestra (figura 3). La espectrometría ultravioleta-visible se refiere a técnicas donde se mide cuánta luz de una longitud de onda del espectro perteneciente al ultravioleta y visible es absorbida por una muestra. El color, a menudo, puede correlacionarse con la presencia de una sustancia química particular. Técnicamente, la espectrometría de absorción se basa en la absorción de fotones por una o más sustancias presentes en una muestra y la promoción subsiguiente del electrón (o electrones) desde un nivel de energía a otro en esa sustancia. Existe una ley fundamental en esta técnica: la ley de Lambert-Beer. Se utilizó un espectrofotómetro integrado en el sistema automatizado modular SWA en sus módulos D y P de Roche Diagnostics® (figura 4).

Potenciometría: La potenciometría directa es un método de análisis que consiste básicamente en la medida de la concentración (actividad) de una

especie química, midiendo directamente el potencial eléctrico con el que está directamente relacionada, mediante una conocida función logarítmica llamada ecuación de Nernst.

La utilización en este caso de la potenciometría directa se conoce con el nombre de Electroodos Selectivos de Iones (ISE). Podemos decir que un ISE, consiste en una membrana que responde más o menos selectivamente a un determinado ion, y que está en contacto, por una parte, con la disolución del ion a determinar, y por otra, generalmente, con una disolución del mismo ion a una actividad fija, la cual está a su vez en contacto con un electrodo de referencia apropiado (figura 5).

La modificación del transporte de materia debido a la presencia de la membrana puede dar lugar a diferencias de potencial. Estos potenciales de membrana son función de la composición de las disoluciones y pueden, por tanto, relacionarse con las actividades de los iones de las mismas.

Se utilizó el sistema automatizado ISE del modular SWA de Roche Diagnostics® (figura 6).

Nefelometría: En la inmunonefelometría, se hace coincidir el analito problema contenido en el espécimen (orina o suero) con anticuerpos anti-analito (normalmente obtenidos mediante inmunización de conejos), potenciados o no con partículas de látex. Al entrar en contacto el analito con los anticuerpos anti-analito, forman inmunocomplejos específicos, los cuales pueden dispersar un

CAPÍTULO II

rayo de luz incidente. Se irradia la cubeta donde tiene lugar la reacción y se mide la intensidad de luz dispersada en un ángulo de 90° respecto a dicha luz incidente. La intensidad de la luz dispersada depende de la concentración de inmunocomplejo formado y, por tanto, de la concentración de analito presente en la muestra (figura 7).

Se utilizó el sistema operativo BNProspec[®] de Dade Behring-Siemens[®] (figura 8).

Turbidimetría: En la inmunoturbidimetría, se hace coincidir el analito problema contenido en el espécimen (orina o suero) con anticuerpos anti-analito (normalmente obtenidos mediante inmunización de conejos), normalmente potenciados con partículas de látex. Al entrar en contacto el analito con los anticuerpos anti-analito, forman inmunocomplejos específicos, los cuales pueden dispersar un rayo de luz incidente. Se irradia la cubeta donde tiene lugar la reacción y se mide la intensidad de luz dispersada en un ángulo de 0° respecto a dicha luz incidente. La intensidad de la luz dispersada depende de la concentración de inmunocomplejo formado y, por tanto, de la concentración de analito presente en la muestra (figura 9). Se utilizó el sistema automatizado modular SWA en su módulo P de Roche Diagnostics[®] (figura 4).

Electroquimioluminiscencia: La ECLIA es un proceso donde se generan especies muy reactivas a partir de precursores estables en la superficie de un electrodo. Estas especies sumamente reactivas reaccionan entre sí, produciendo luz.

El desarrollo de los inmunoensayos ECLIA se basa en el uso de complejo de rutenio(II)-tris(bipiridil) $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ y tripropilamina (TPA). El producto quimioluminiscente final se forma durante el proceso de detección.

Las reacciones quimioluminiscentes que producen la emisión de luz del complejo de rutenio se inician por un proceso eléctrico en vez de químico. Esto se consigue aplicando voltaje a los complejos inmunológicos (incluido el complejo de rutenio) que están unidos a las micropartículas recubiertas de estreptavidina. La ventaja de la iniciación eléctrica sobre la reacción quimioluminiscente es que se puede controlar de forma precisa toda la reacción.

La técnica ECLIA puede aplicarse a tres principios inmunológicos.

1. Principio competitivo. Se añaden en una primera incubación, anticuerpos anti-muestra problema marcados con rutenio. Éstos, se unirán a su antígeno: la muestra problema. En una segunda incubación, se añaden partículas del antígeno que han sido biotiniladas. Éstas se unirán a los anticuerpos marcados con rutenio sobrantes de la primera incubación. En este principio, la cantidad de luz producida es inversamente proporcional a la cantidad de antígeno en la muestra del paciente y la curva de calibración es de tipo decreciente.

Este principio se aplica a analitos de bajo peso molecular

2. Principio tipo sandwich. En un primer paso, la muestra del paciente se combina con un anticuerpo biotinilado monoclonal específico anti-antígeno problema y un anticuerpo monoclonal específico anti-antígeno problema marcado con rutenio formando un complejo. Tras una

incubación, los anticuerpos forman un “sandwich” con el antígeno. En este principio, la cantidad de luz producida es directamente proporcional a la cantidad de antígeno en la muestra del paciente y la curva de calibración es de tipo ascendente.

Este principio se aplica a analitos de mayor peso molecular y se utiliza para cuantificar NT-proBNP.

3. Principio de formación de puentes. Este principio es similar al tipo sandwich, con la diferencia de que el ensayo está diseñado para detectar anticuerpos, no antígenos (por ejemplo, IgG, IgM, IgA). Esto se puede realizar incluyendo antígenos biotinilados y marcados con rutenio en los reactivos con los que el anticuerpo objetivo presenta afinidad.

La técnica ECLIA tipo sandwich utilizada para el análisis de NT-proBNP presenta 4 pasos fundamentales:

1. Mezcla de los reactivos y las muestras e incubación: El antígeno de 15 μL de muestra, un anticuerpo biotinilado monoclonal específico anti-antígeno problema y un anticuerpo monoclonal específico anti-antígeno problema marcado con rutenio forman un complejo (figura 10).
2. Se incorporan micropartículas recubiertas de estreptavidina. El complejo biotina-estreptavidina formado se fija a una fase sólida por atracción electromagnética.
3. La mezcla de reacción es trasladada a una célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie

del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente (figura 11).

4. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente entre el rutenio - [Quelato Tris (2-2'-bipiridina) rutenio (II)] (RUBY)²⁺₃ - y la molécula de TPA. Esta reacción es cíclica, con lo que el rutenio se regenera y puede estar generándose continuamente la emisión de luz y así, ser detectada la señal luminosa con mucha más exactitud por el fotomultiplicador (figura 12).

La señal detectada es equivalente a la concentración de analito.

Calibración en ECLIA:

La calibración es un proceso necesario para determinar la concentración de una sustancia desconocida con la mayor precisión posible independientemente del lote de reactivos, de las condiciones del reactivo o del analizador. En este caso, el fabricante (Roche Diagnostics®) genera una curva de calibración maestra durante la producción de cada lote de reactivos utilizando material de estándar certificado (por ejemplo, material de referencia de la Organización Mundial de la Salud). La curva de calibración maestra consta de entre 10 y 12 puntos.

En la práctica clínica, la calibración de la técnica de NT-proBNP se realiza con dos calibradores que corresponden a 2 puntos de la recta de calibración maestra (figura 13).

Se utilizó el sistema automatizado modular SWA en su módulo E de Roche Diagnostics® (figura 4).

2.4. Adaptación de la técnica NT-proBNP para orina

La técnica de NT-proBNP está desarrollada para medir en suero o plasma como espécimen. Para poder utilizar los mismos reactivos y aprovechar los beneficios de utilizar una curva de calibración perfectamente diseñada y validada y un sistema operativo contrastado, había que comprobar que la técnica era reproducible si se utilizaba orina como espécimen de estudio.

Utilizamos, para ello, pacientes control del servicio de preanestesia que tuvieran aproximadamente la misma edad media que los pacientes de estudio y que, tras evaluación por el personal del servicio, fueran clasificados como pacientes ASA I o ASA II (criterios de evaluación preoperatoria de la American Society of Anaesthesiologist). El valor medio de NT-proBNP urinario para este grupo de pacientes fue de 41 pg/ml. La mediana fue 36 pg/ml [27-48 pg/ml]. Nuestros valores no diferían de los encontrados en publicaciones paralelas¹⁶. El CV intraserie utilizando una muestra de orina de uno de los pacientes como espécimen de estudio osciló entre 1,5 y 2,3 % y el CV interserie con la misma muestra, entre 2,0 y 3,9 %. Son datos que no varían mucho de los ya obtenidos utilizando suero como espécimen de estudio. Por todo ello y dada la elevada precisión y sensibilidad de la técnica empleada, la aceptamos como válida para medir las concentraciones de NT-proBNP en orina.

3. Seguimiento y endpoints clínicos

Los pacientes fueron seguidos clínicamente durante un periodo de 387 días [rango intercuartiles (RIC), 161-559]. El criterio para la finalización del seguimiento fue una fecha final común para todos los pacientes. Es importante señalar que, al final del seguimiento, se registró en todos los pacientes la aparición de eventos clínicos adversos. Los eventos del estudio se definieron como la combinación de la mortalidad y/o los reingresos por IC. Los motivos de muerte se determinaron a partir de las historias clínicas disponibles y los certificados de defunción. Si la historia clínica hospitalaria era ambigua o no se disponía de ella, se consultaron los registros de defunciones nacionales. En los pacientes que requirieron hospitalización, se revisaron cuidadosamente las historias clínicas para caracterizar mejor la causa de la hospitalización. El estudio fue aprobado por el comité ético local y se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente en el momento de la inclusión en el estudio.

4. Análisis estadístico

Se evaluó la distribución normal de las variables continuas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos con una distribución normal se presentaron mediante la media \pm desviación estándar y los datos de distribución no normal en forma de mediana [RIC]. Para el análisis categórico, los pacientes fueron estratificados en 4 categorías en función de las TFGe y basándonos en las guías de práctica clínica de la National Kidney Foundation: TFGe \geq 90 mL/min/1,73 m², $60 \leq$ TFGe < 90 mL/min/1,73 m², $30 \leq$ TFGe < 60 mL/min/1,73 m² y <30 mL/min/1,73 m² y en base a la presencia o ausencia de eventos

clínicos adversos durante el periodo de seguimiento. En todos los casos, las variables categóricas se expresaron mediante porcentajes. Para comparar las diferencias entre las características de la población se usaron el test de la t de Student, la prueba de la U de Mann-Whitney, ANOVA y el test de Kruskal-Wallis para las variables continuas, y la prueba de χ^2 para las variables categóricas. Las correlaciones entre los diferentes biomarcadores de función renal, los niveles plasmáticos y urinarios de NT-proBNP y el resto de parámetros clínicos y analíticos se evaluaron mediante los coeficientes de rango de Spearman y el coeficiente de correlación de Pearson. Además para evaluar el efecto independiente de las variables clínicas sobre las concentraciones urinarias de NT-proBNP así como en su ratio (NT-proBNP urinario/ NT-proBNP plasmático) se realizaron análisis de regresión lineal múltiple. Los modelos multivariables se ajustaron a través de un algoritmo de selección escalonada con el empleo de todas las variables posiblemente implicadas. Dado que las concentraciones urinarias y plasmáticas de NT-proBNP no tenían una distribución normal, para los análisis de regresión lineal se utilizaron transformaciones con logaritmos naturales; y no se detectó multicolinealidad en ninguno de los modelos utilizados. Por otro lado, los diferentes parámetros de función glomerular (Creatinina sérica, MDRD, Cistatina C y BTP) no fueron introducidos de forma conjunta en un mismo modelo de regresión sino que se realizaron modelos independientes para cada uno de ellos.

El valor pronóstico de las concentraciones en plasma y orina de NT-proBNP se evaluó teniendo en cuenta dichos marcadores como variables

continuas y categóricas (por encima y por debajo de la mediana de concentraciones). Para ello, se calcularon las razones de riesgos (HR) derivadas del análisis de regresión de Cox para identificar los factores que predecían la aparición de eventos clínicos adversos durante el seguimiento. El efecto independiente que tenían las variables sobre el pronóstico se calculó con un análisis de regresión multivariable de Cox, en el que se incorporaron las covariables con valores de $p < 0,1$ en el análisis univariable. Se evaluó el supuesto de linealidad con el empleo de los residuos de Martingale. Se utilizaron gráficos de riesgos logacumulativos, covariables dependientes del tiempo y residuos de Schoenfeld para evaluar la adherencia a los supuestos de riesgos proporcionales del modelo de Cox. La capacidad predictiva del modelo final se cuantificó con el índice C. Además se evaluó la capacidad predictiva añadida por el NT-proBNP urinario al NT-proBNP plasmático con el cálculo de la mejora de discriminación integrada (IDI por *integrated discrimination improvement*), según lo descrito por Pencina et al.⁶⁶. El índice C y la IDI se validaron internamente con un *bootstrapping* de 1.000 veces utilizando un muestreo aleatorio del 100% mediante sustitución. La incidencia acumulativa de eventos clínicos adversos se estimó con el método de Kaplan-Meier, y se utilizó el parámetro estadístico de log-rank para las comparaciones. Se aceptaron como estadísticamente significativos todos los valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS[®] versión 15.0 para Windows[®] (SPSS[®], Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

ANEXOS

I. Figuras

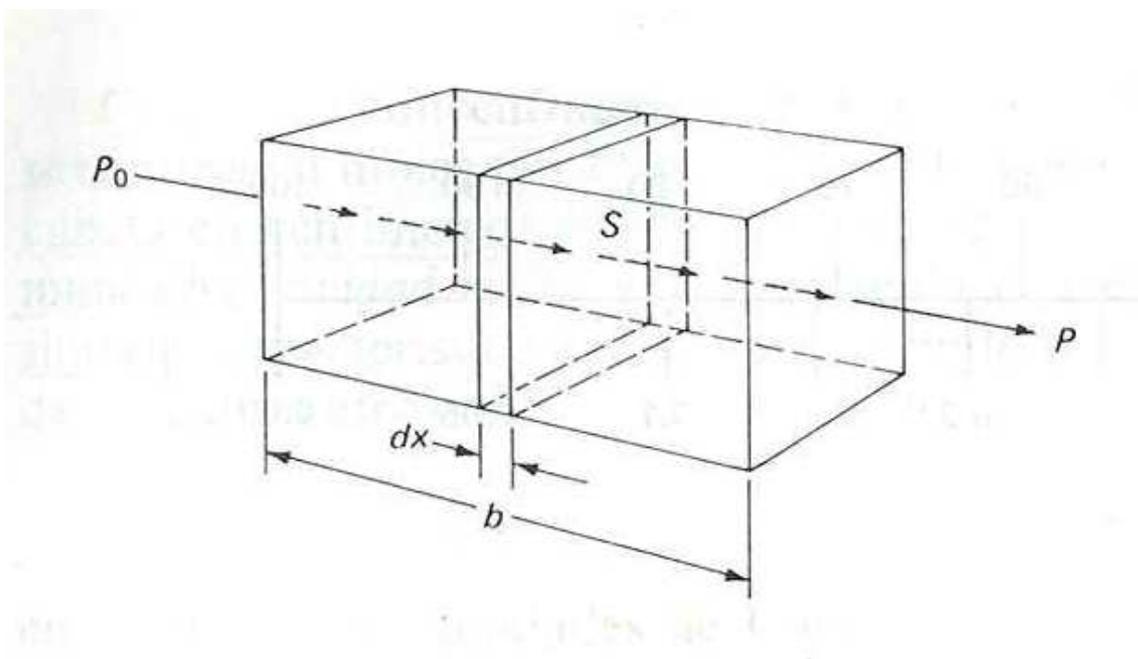


Figura 3. Fundamento básico de la espectrometría de absorción. Atenuación de una radiación con una potencia inicial P_0 , por una solución conteniendo c moles por litro de un soluto absorbente y con una longitud de trayectoria de b cm. $P < P_0$. *Análisis Instrumental*, 4ª Ed., D.A. Skoog and J.J. Leary, Ed.: McGraw-Hill (1993).



CAPÍTULO II

Figura 6: Electrodo selectivo de ion de Roche Diagnostics®. El rojo, electrodo selectivo de ion sodio. El amarillo, electrodo selectivo de ion potasio. El verde, electrodo selectivo de ion cloro.

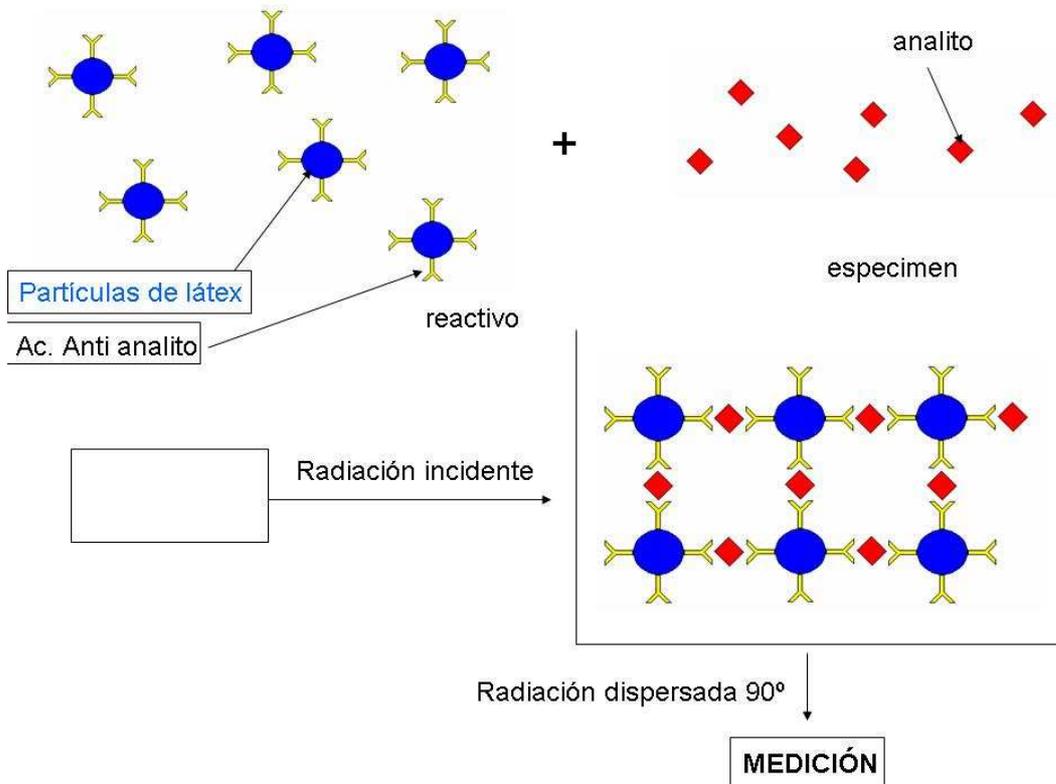


Figura 7. Técnica inmunonefelométrica.



CAPÍTULO II

Figura 8: Detalle del nefelómetro BNProspec[®] de Dade-Behring-Siemens[®].

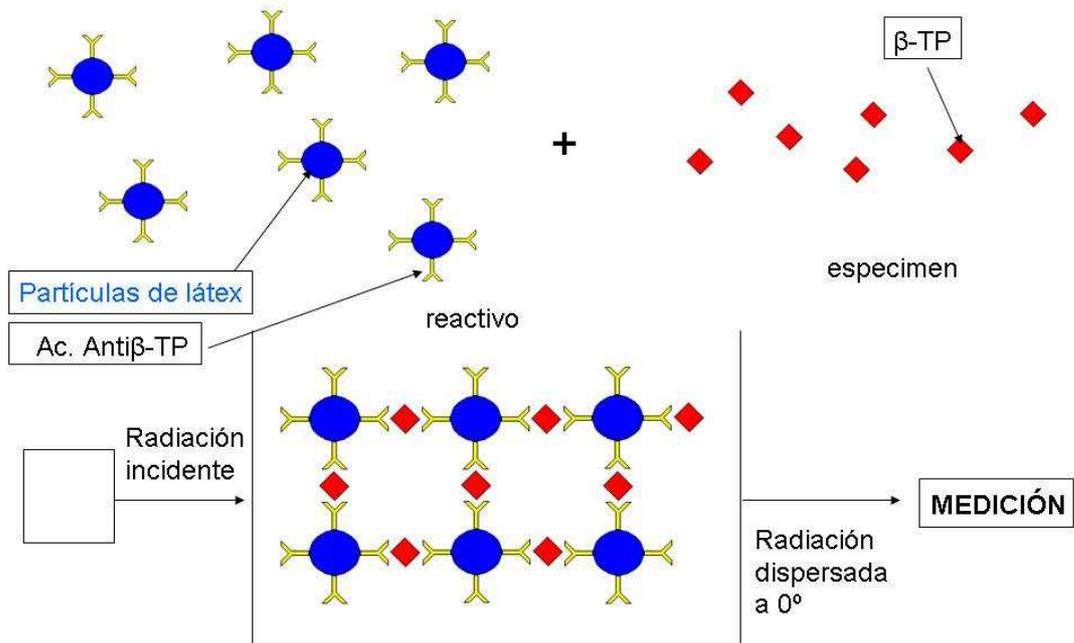
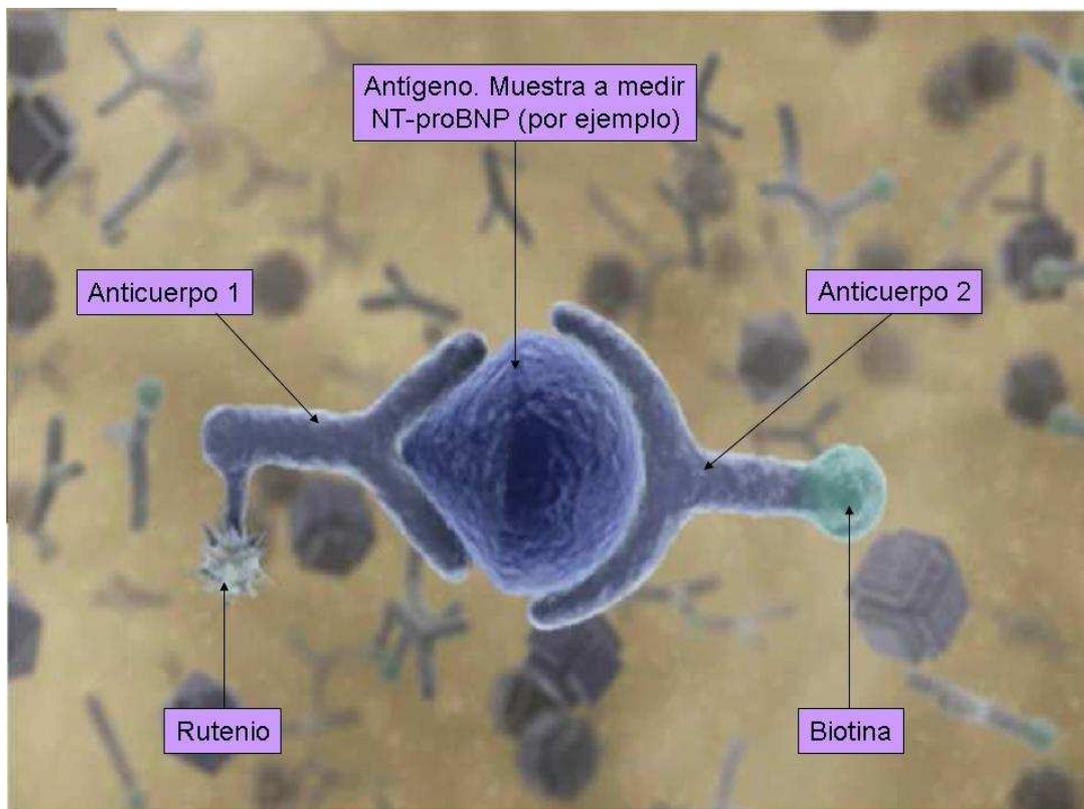


Figura 9. Técnica inmunoturbidimétrica.



CAPÍTULO II

Figura 10. Unión antígeno-anticuerpos. Los anticuerpos están marcados; uno con biotina y el otro, con rutenio.

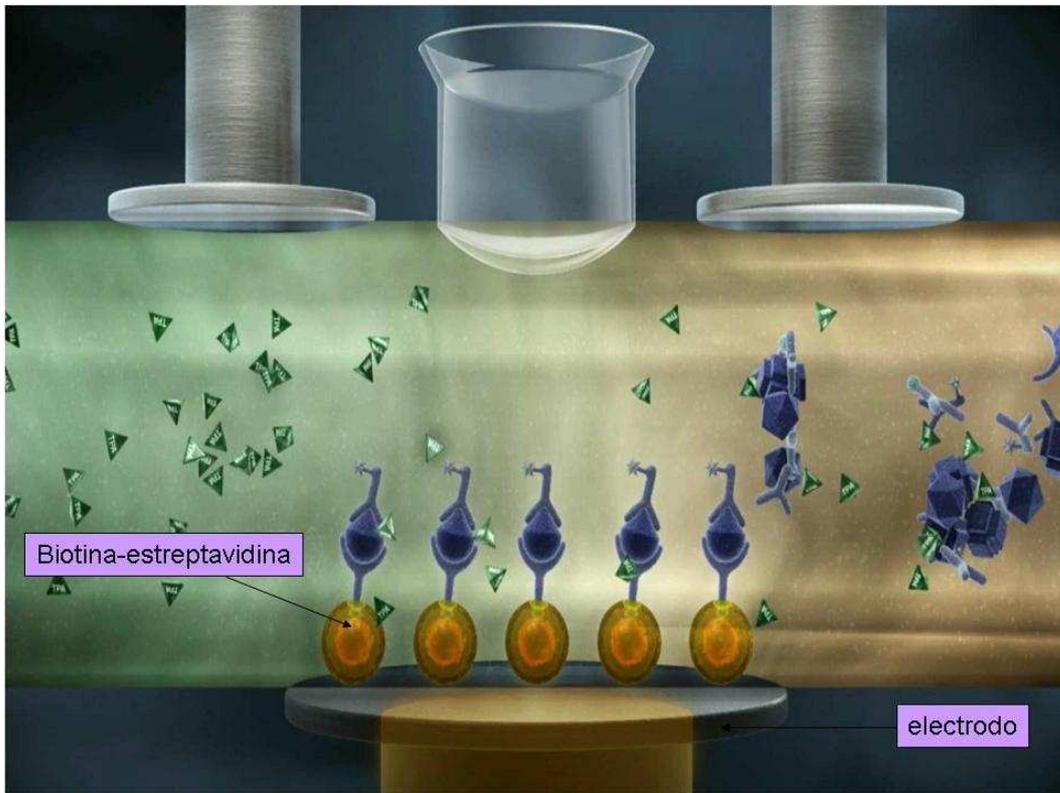
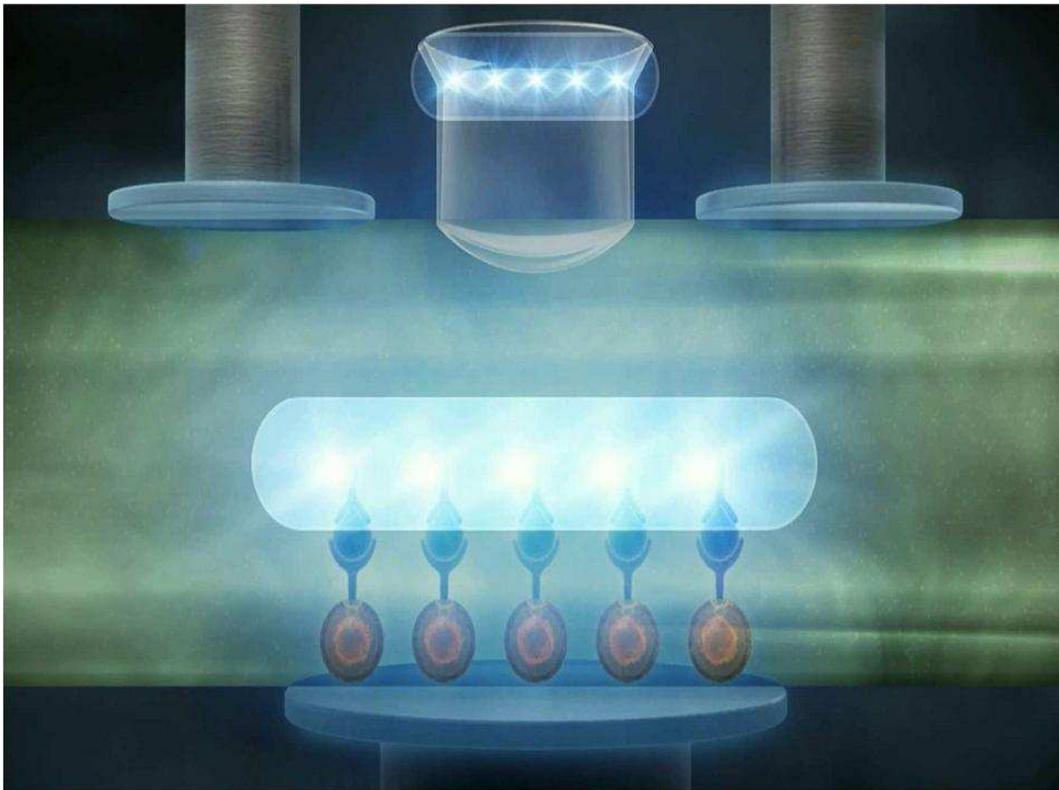


Figura 11. Unión de las partículas al electrodo mediante atracción electromagnética en la célula de medida.



CAPÍTULO II

Figura 12. Emisión de luz en la célula de lectura y detección por el fotomultiplicador.

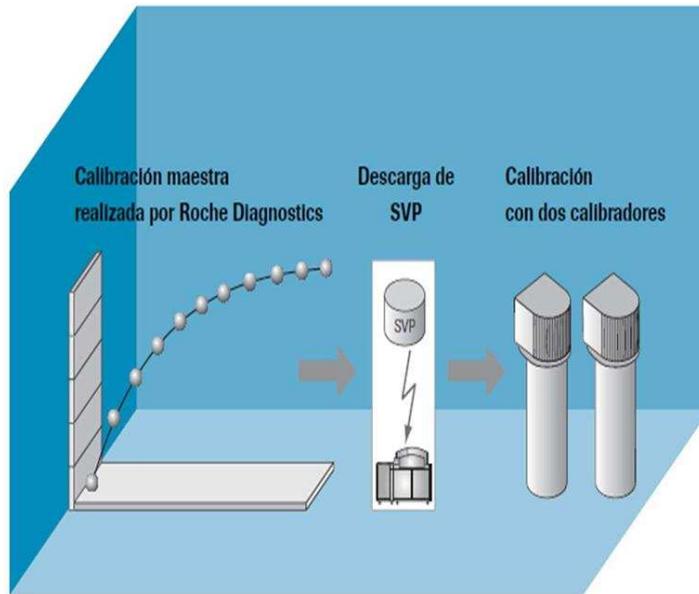


Figura C-10 Procedimiento de calibración

Figura 13. Representación de la curva de calibración 'ascendente' con entre 10 y 12 puntos desarrollada por el fabricante. Para calibrar la técnica se utilizan 2 calibradores que se comparan con la calibración maestra.

CAPÍTULO II

II. Tablas

Tabla 7. Características técnicas de los parámetros de laboratorio utilizados para el estudio.

Parámetro de laboratorio	Especimen	Técnica analítica	Método	Unidades	L.I.D.	C.V. intraserie	C.V. interserie
Glucosa	Suero	Espectrometría de absorción	Hexoquinasa	mg/dl	2	0,5 - 0,7	1,1 - 1,3
Creatinina	Suero	Espectrometría de absorción	Jaffé	mg/dl	0,17	1,3 - 3,2	2,2 - 3,5
Urea	Suero	Espectrometría de absorción	Ureasa	mg/dl	3	0,6 - 0,9	1,1 - 1,3
Albúmina	Suero	Espectrometría de absorción	BCG	g/dl	0,2	0,5 - 1,1	0,9 - 1,5
Sodio	Suero	Potenciometría	Electrodo selectivo	mEq/l	80	0,2 - 1,7	0,6 - 2,5
Ácido Úrico	Suero	Espectrometría de absorción	Uricasa	mg/dl	0,2	0,5 - 0,7	1,3 - 1,6
PCR	Suero	Turbidimetría	Inmunoturbidimetría. Partículas de látex	mg/dl	0,03	0,6 - 3,7	1,8 - 4,0
Troponina T	Suero	Inmunoensayo	ECLIA	µg/l	0,01	0,8 - 2,4	1,7 - 5,0
Cistatina C	Suero	Nefelometría	Inmunonefelometría	mg/l		2,9 - 5,2	7,4 - 13,2
BTP	Suero	Nefelometría	Inmunonefelometría. Partículas de látex	mg/l		2,9 - 5,2	7,4 - 13,2
NT-ProBNP	Suero / Orina	Inmunoensayo	ECLIA	pg/ml	5	1,2 - 1,9	1,7 - 3,1
alfa-1 microglobulina	Orina	Nefelometría	Inmunonefelometría	mg/l		2,9 - 5,2	7,4 - 13,2
MAU	Orina	Turbidimetría	Inmunoturbidimetría	mg/l	3	0,5 - 3,5	1,2 - 2,8

L.I.D.: Límite inferior de referencia
 C.V.: Coeficiente de Variación
 ECLIA: Electroquimioluminiscencia
 BCG: Verde de Bromocresol

Tabla 8. Valores de referencia en adultos de los parámetros de laboratorio utilizados para el estudio.

Parámetro de laboratorio	Unidades	espécimen	Género	Límite inferior	Límite superior
Glucosa	mg/dl	Suero	ambos	70	110
Creatinina	mg/dl	Suero	hombres	0,5	1,2
			mujeres	0,4	1,1
Urea	mg/dl	Suero	ambos	10	50
Albúmina	g/dl	Suero	ambos	3,4	4,8
Sodio	mEq/l	Suero	ambos	135	145
Ácido Úrico	mg/dl	Suero	hombres	3,4	7,0
			mujeres	2,4	5,7
PCR	mg/dl	Suero	ambos	0,0	0,5
Troponina T	µg/l	Suero	ambos	0,0	0,1
Cistatina C	mg/l	Suero	ambos	0,50	0,96
BTP	mg/l	Suero	ambos	0,36	0,82
NT-ProBNP	pg/ml	Suero Orina	ambos	varios propuestos	
alfa-1 microglobulina	mg/l	Orina	ambos	0,1	1,2
MAU	mg/l	Orina	ambos	0	30

CAPÍTULO III

RESULTADOS

RESULTADOS

Descripción de la población de estudio

En este estudio incluimos 138 pacientes consecutivos cuyas características clínicas y analíticas fueron similares a las descritas en grandes estudios poblacionales en los que se incluyen pacientes con ICA (tabla 9). La mediana de edad de los pacientes fue de 74 años [67-80] y más de la mitad fueron varones. La mayoría de los pacientes tenía historia previa de hipertensión arterial y, aproximadamente dos terceras partes, presentaron IC de novo. La mediana de FEVI fue del 50% y un 54% de los pacientes presentó FEVI preservada (FEVI>45%). Como era de esperar en pacientes con ICA, la mediana de la concentración plasmática de NT-proBNP fue superior a la urinaria (3.345 [1.900-7.205] pg/ml frente a 73 [41-213] pg/ml; $p<0,001$). Los pacientes con una FEVI reducida presentaron concentraciones plasmáticas de NT-proBNP más altas que los pacientes con una FEVI preservada (4.298 [2.238-10.963] pg/ml frente a 2.933 [1.628-5.242]; $p=0,018$), mientras que las concentraciones urinarias de NT-proBNP fueron similares en los pacientes con una FEVI reducida o en aquellos con una FEVI preservada (92 [44-225] pg/ml frente a 71 [40-195] pg/ml; $p=0,77$).

1. Influencia de la tasa de filtrado glomerular estimada sobre las concentraciones de NT-proBNP en orina y en plasma.

La tabla 10 muestra las características de los pacientes según el estado de la función renal. Así, los pacientes con TFGe más bajas fueron mayores, tuvieron una mayor prevalencia de anemia, peor clase funcional NYHA y necesitaron soporte inotrópico hospitalario más frecuentemente. Además, los pacientes con una TFGe más baja tuvieron niveles séricos de creatinina, urea, ácido úrico y troponina T más altos, mientras que los niveles de hemoglobina y albúmina fueron menores. De forma importante, las concentraciones de NT-proBNP plasmáticas y urinarias fueron más elevadas en aquellos pacientes con un mayor deterioro de la TFGe ($p < 0,001$).

Las concentraciones de NT-proBNP plasmático correlacionaron positivamente con los valores de NT-proBNP urinario ($r = 0,61$, $p < 0,001$; figura 14). Las correlaciones entre TFGe y NT-proBNP también fueron significativas aunque menos potentes ($r = -0,44$ para el NT-proBNP plasmático y $r = -0,37$ para el NT-proBNP urinario, $p < 0,001$ para ambos; figura 15 y figura 16). Además, las concentraciones de NT-proBNP plasmáticas y urinarias correlacionaron positivamente con la edad y con los niveles de PCR y troponina T, mientras que tan sólo la concentración plasmática de NT-proBNP correlacionó negativamente con la FEVI (tabla 11).

La mediana del ratio entre el NT-proBNP urinario y plasmático fue 0,03 [0,01-0,06]. No hubo diferencias en el ratio de NT-proBNP entre las diferentes categorías de TFGe ($p = 0,224$) (tabla 10). Además, el ratio de NT-proBNP no

correlacionó significativamente con la TFGe ($r=-0,11$; $p=0,213$) y tan sólo correlacionó positivamente con la FEVI (tabla 11).

Posteriormente, mediante un análisis de regresión lineal múltiple, se investigaron los determinantes clínicos y analíticos de las concentraciones plasmáticas y urinarias de NT-proBNP (tabla 11). Tal y como se ha mencionado anteriormente, la TFGe mostró una correlación inversa con las concentraciones plasmáticas y urinarias de NT-proBNP en los análisis univariados, pero tras el ajuste multivariable, ésta tan sólo fue predictora independiente de las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP (y de una forma débil). Por otro lado, el principal predictor independiente de las concentraciones urinarias de NT-proBNP fue el NT-proBNP en plasma. Con todo, el mejor modelo, incluyendo estas variables, tuvo una R^2 ajustada de 0,35 ($p<0,001$) para el NT-proBNP plasmático y 0,53 ($p<0,001$) para el NT-proBNP urinario.

Por último, los predictores independientes del ratio entre NT-proBNP urinario y plasmático fueron la FEVI, la presencia de fibrilación/flutter atrial, el tratamiento con antagonistas de aldosterona en el momento del ingreso hospitalario, un historial previo de infarto cardiaco por elevación del segmento ST y los niveles de PCR (tabla 11). Sin embargo, la capacidad predictiva del mejor modelo fue muy débil ofreciendo una R^2 ajustada de tan sólo 0,22 ($p<0,001$).

2. Influencia de marcadores bioquímicos específicos de función renal glomerular y tubular sobre las concentraciones de NT-proBNP para establecer su mecanismo de eliminación renal

Tal y como muestra la tabla 12, los niveles de NT-proBNP en orina correlacionaron positivamente con sus niveles en plasma ($r = 0,61$; $p < 0,001$, figura 14). También correlacionaron con los de todos los parámetros de función renal glomerular y tubular estudiados, especialmente con la concentración de alfa-1 microglobulina urinaria ($r = 0,68$; $p < 0,001$, figura 17). Cabe destacar que la correlación con la TFGe es de signo negativo (tabla 12).

Para estudiar los determinantes clínicos y analíticos de los niveles urinarios de NT-proBNP, así como el efecto independiente de los diferentes parámetros de función renal glomerular y tubular se realizó un análisis de regresión lineal múltiple. Los niveles urinarios de alfa-1 microglobulina ($\beta = 0,50$; $p < 0,001$) y el NT-proBNP plasmático ($\beta = 0,29$; $p < 0,001$) fueron los principales predictores independientes de los niveles de NT-proBNP en orina; mientras que la creatinina, MDRD, cistatina C, BTP y MAU, todos marcadores principalmente de función renal glomerular, no alcanzaron significación estadística (tabla 12). Otros predictores independientes de los niveles de NT-proBNP en orina fueron la PCR, la albúmina sérica, el uso de antialdosterónicos y la presencia de fibrilación auricular. Cabe destacar que el modelo de regresión multivariable fue capaz de explicar la mayoría de la variabilidad encontrada en los niveles de NT-proBNP urinario ($R^2 = 0,72$, $p < 0,001$).

3. Valor pronóstico de los niveles de NT-proBNP en orina comparado con el de NT-proBNP en plasma en pacientes con ICA

A lo largo del periodo de estudio, un total de 65 pacientes (47%) presentaron eventos clínicos adversos: 33 pacientes fallecieron y 44 pacientes fueron ingresados de nuevo en el hospital a causa de una descompensación de la IC. La distribución de las características y los parámetros de laboratorio en función de la aparición de eventos clínicos adversos se muestra en la tabla 13. Los pacientes que presentaron eventos clínicos adversos eran de mayor edad, tenían una prevalencia más alta de anemia e ICC y necesitaron apoyo inotrópico más frecuente durante la hospitalización.

Los pacientes que presentaron eventos clínicos tenían una concentración plasmática superior de NT-proBNP (4.561 pg/ml [2.191-8.631] frente a 2.906 pg/ml [1.643-5.823]; $p=0,03$) (figura 18A) pero su concentración urinaria de NT-proBNP fue similar (78 pg/ml [42-294] frente a 71 pg/ml [41-189]; $p=0,62$) (Figura 18B) en comparación con las de los pacientes que no sufrieron eventos clínicos. Las concentraciones séricas de creatinina, nitrógeno ureico en sangre y troponina T fueron también más altas en los pacientes que presentaron eventos clínicos adversos; mientras que los valores de hemoglobina y de TFGe fueron menores en estos pacientes.

En el análisis de regresión de Cox univariable, para cada 100 pg/ml de aumento de la concentración plasmática de NT-proBNP se observó un mayor riesgo de eventos clínicos adversos, y esta asociación no se modificó tras introducir un ajuste multivariable (por 100 pg/ml; HR=1,001; IC del 95%, 1,004-

1,007; $p=0,003$) (tabla 14). El índice C en el modelo final fue de 0,75 (IC del 95%, 0,67-0,83) y el método bootstrap mostró validaciones internas buenas (índice C, $0,75\pm 0,039$). Por el contrario, un cambio de 10 pg/ml en la concentración urinaria de NT-proBNP no se asoció a la aparición de eventos clínicos adversos en el análisis univariable (por 10 pg/ml; HR=1; IC del 95%, 0,998-1,001; $p=0,55$) (tabla 14). Al analizar la mortalidad y los reingresos por IC como variables de valoración separadas, los resultados fueron muy similares: el NT-proBNP plasmático fue un factor predictivo significativo para cada una de estas variables (HR por 100 pg/ml de aumento del NT-proBNP en plasma=1,006; IC del 95%, 1,003-1,009; $p<0,001$ para la mortalidad, y HR=1,003; IC del 95%, 1,002-1,004; $p=0,014$ para el reingreso por IC), mientras que el NT-proBNP urinario no tuvo valor predictivo ($p>0,3$ en ambos casos).

Determinamos también el valor pronóstico de las concentraciones plasmáticas y urinarias de NT-proBNP situadas por encima y por debajo de la mediana. En los análisis de regresión de Cox univariables y multivariables, la concentración plasmática de NT-proBNP por encima de la mediana (3.345 pg/ml) se asoció a un mayor riesgo de eventos clínicos adversos (HR=2,35; IC del 95%, 1,41-3,93; $p=0,001$) (tabla 14). Sin embargo, la concentración urinaria de NT-proBNP por encima de la mediana (73 pg/ml) no alcanzó significación estadística como factor predictivo del pronóstico de eventos en el análisis univariable (HR=1,2; IC del 95%, 0,79-1,96; $p=0,46$) (tabla 14). Además, al analizar la capacidad predictiva adicional del NT-proBNP urinario al añadirlo al NT-proBNP plasmático mediante el cálculo de la IDI, observamos que el NT-

proBNP urinario no proporcionaba una información pronóstica adicional respecto a la de su concentración plasmática (IDI=0,00786; $p=0,308$, con el método bootstrap).

La normalización de la concentración urinaria de NT-proBNP respecto a los valores de creatinina urinaria (pg/mg creatinina urinaria) no mejoró los resultados obtenidos con el NT-proBNP urinario. En consecuencia, el AUC para la concentración de NT-proBNP en orina normalizada fue inferior, de 0,54 (IC del 95%, 0,45-0,63; $p=0,049$). Los análisis de regresión de Cox univariados mostraron también que la concentración urinaria de NT-proBNP normalizada no se asociaba al riesgo de eventos clínicos adversos al considerarla una variable continua (por pg/mg; HR=0,997; IC del 95%, 0,991-1,004; $p=0,46$) ni al considerarla una variable categórica ($>2,7$ pg/mg; HR=1,106; IC del 95%, 0,68-1,799; $p=0,68$).

En los análisis estratificados según la función renal o la FEVI, la concentración plasmática elevada de NT-proBNP se asoció también a un mayor riesgo de mortalidad y/u hospitalización por IC en todos los subgrupos, excepto en los pacientes con una disfunción renal moderada-grave. En cambio, el NT-proBNP urinario no predecía los eventos clínicos adversos en ninguno de los subgrupos de pacientes (Figura 19A y B). Los análisis de supervivencia de Kaplan-Meier mostraron que una concentración plasmática de NT-proBNP superior a la mediana se asociaba a un incremento de la tasa de mortalidad y/o reingreso por IC (Figura 20A; prueba de log-rank, $p=0,017$), mientras que la

CAPÍTULO III

concentración urinaria de NT-proBNP por encima de la mediana no mostraba esa asociación (Figura 20B; prueba de log-rank, $p=0,465$).

ANEXOS

I. Figuras

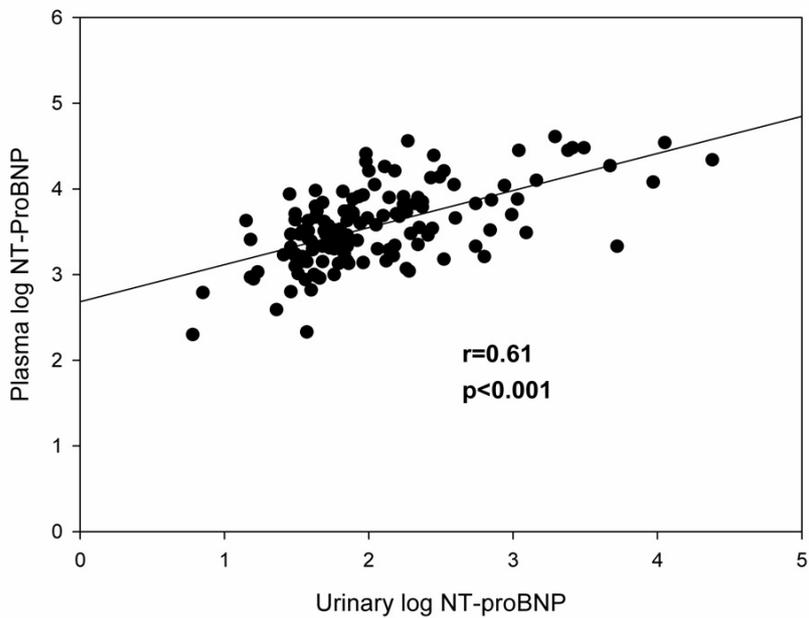


Figura 14. Correlación entre las concentraciones plasmáticas y urinarias de NT-proBNP.

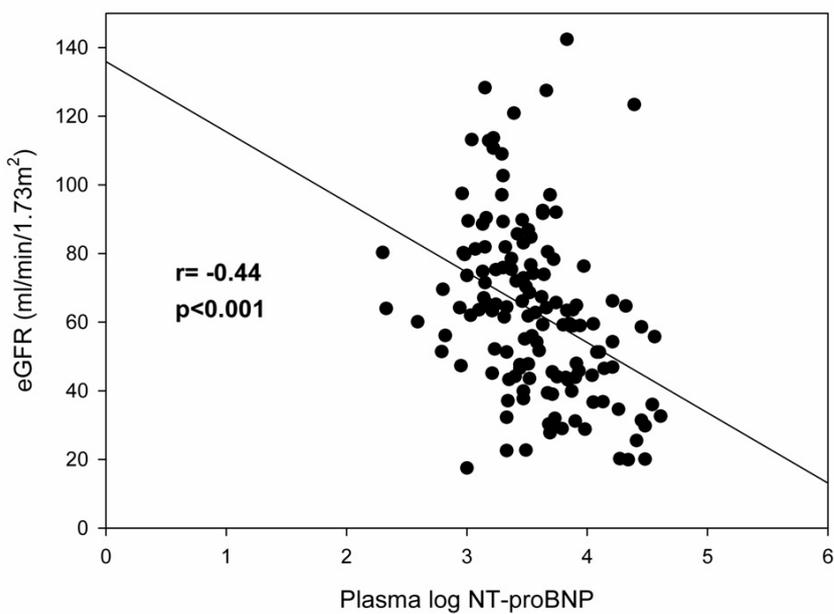


Figura 15. Correlación entre NT-proBNP plasmático y TFGe.

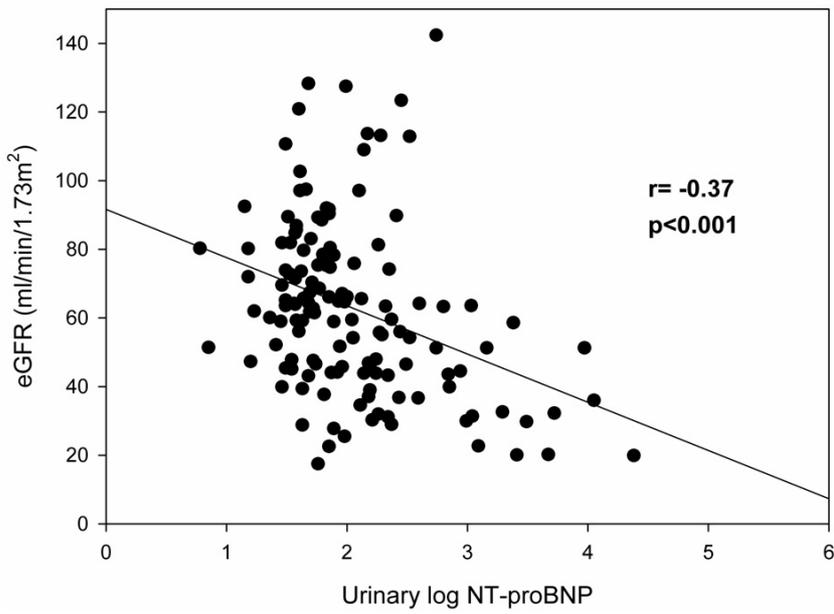


Figura 16. Correlación entre NT-proBNP urinario y TFGe.

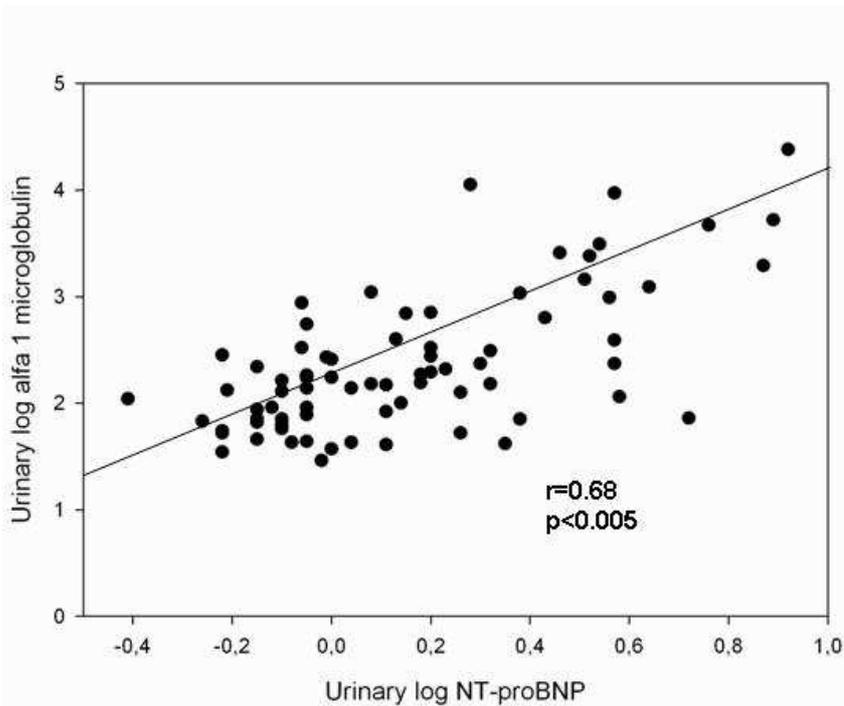


Figura 17. Correlación entre NT-proBNP urinario y alfa-1 microglobulina.

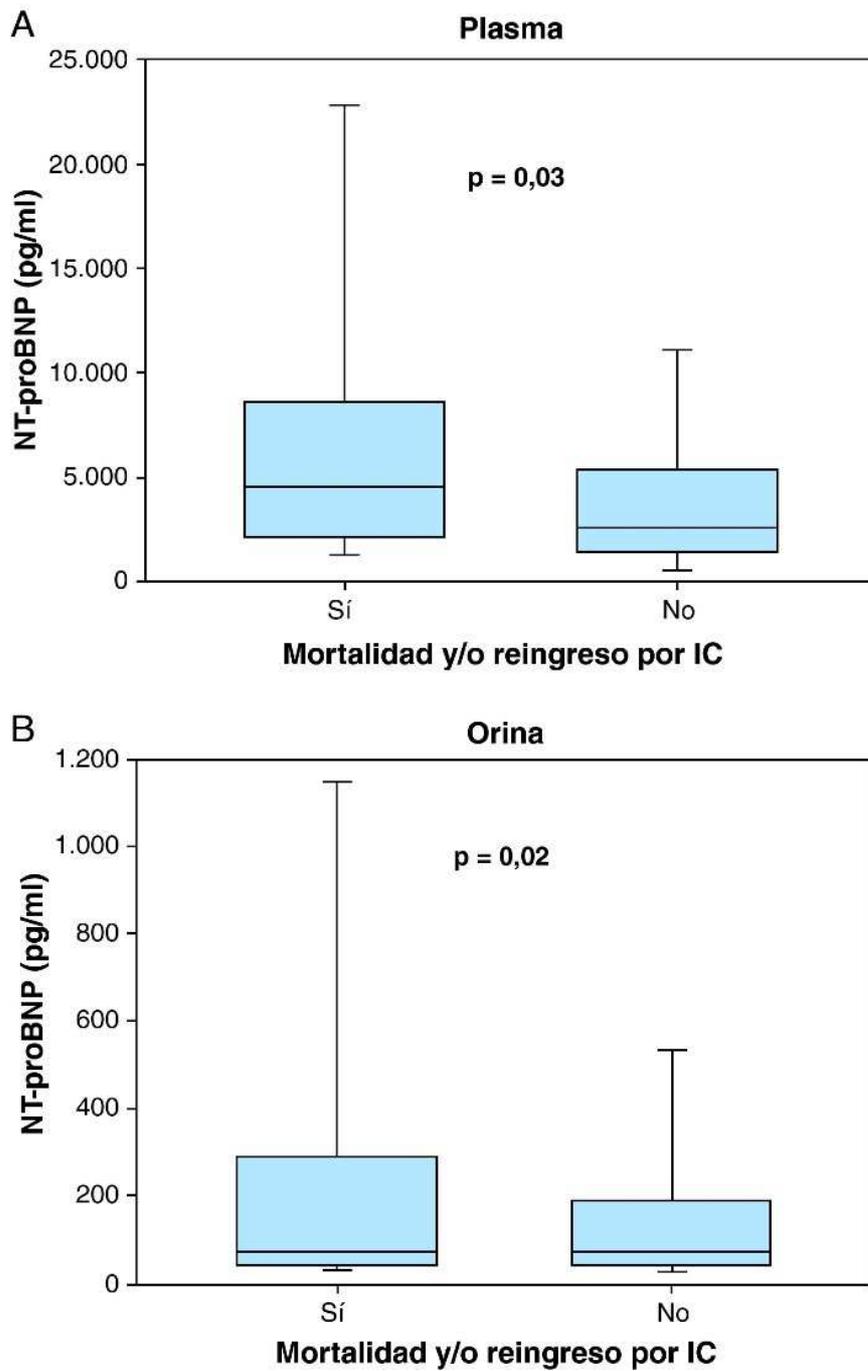


Figura 18. Gráficos *box plot* de las concentraciones plasmáticas (A) y urinarias de porción NT-proBNP (B) en pacientes que presentaron mortalidad y/o reingreso por IC y en pacientes que no sufrieron estos eventos.

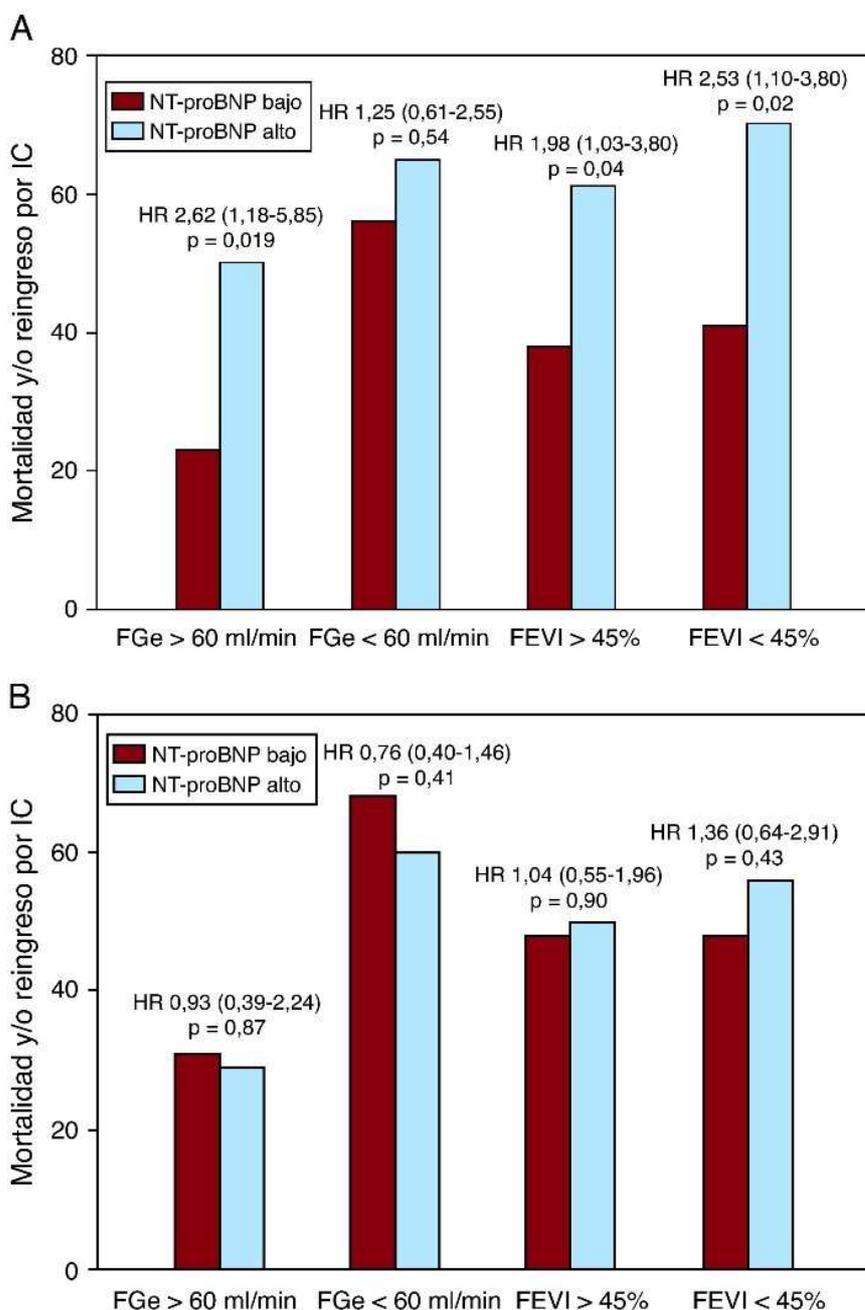


Figura 19. Asociación de las concentraciones plasmáticas (A) y urinarias (B) de porción NT-proBNP con la mortalidad y/o el reingreso por IC en pacientes con ICA, estratificados mediante la filtración glomerular estimada y la FEVI. En la figura se muestra el riesgo de mortalidad y/o reingreso por IC en los participantes con concentraciones plasmáticas y urinarias de NT-proBNP por encima (alta) o por debajo (baja) de la mediana de 3.345 pg/ml y 73 pg/ml respectivamente. Las razones de riesgos comparan las concentraciones de NT-proBNP alta y baja en los distintos subgrupos de participantes con una TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² o < 60 ml/min/1,73 m², así como en los que tenían una FEVI $\geq 45\%$ o <45%. FGe: filtración glomerular estimada

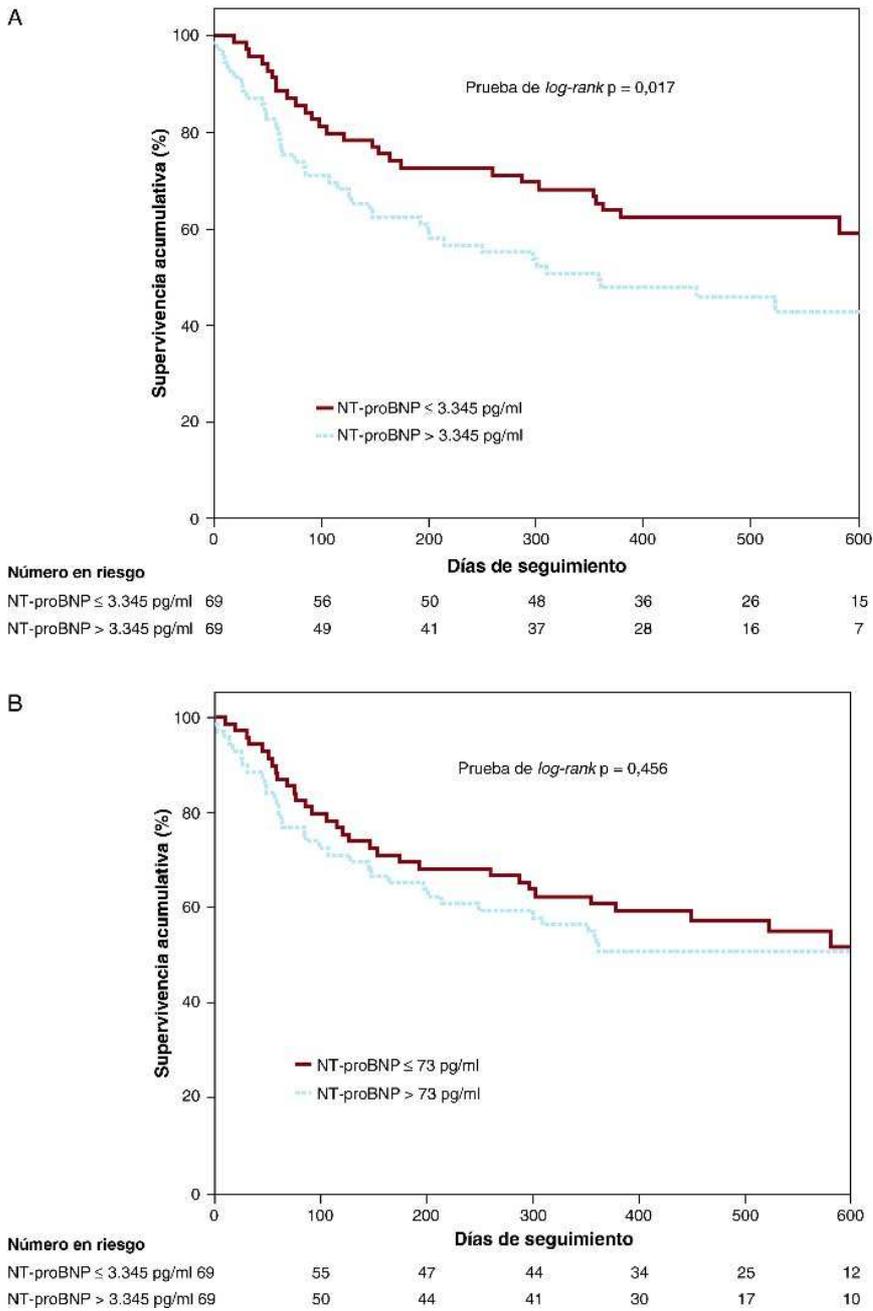


Figura 20. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad y/o el reingreso por IC según las concentraciones plasmáticas (A) o urinarias (B) de NT-proBNP.

CAPÍTULO III

II. Tablas

Tabla 9. Características clínicas y bioquímicas basales de la población total.

Variables	Pacientes (n=138)
<i>Edad (años)</i>	74 [67-80]
<i>Varones</i>	74 (54)
<i>Índice de masa corporal</i>	28 [26-31]
<i>Presión arterial sistólica (mmHg)</i>	151±36
<i>Frecuencia cardiaca (lat/min)</i>	105±31
<i>FEVI</i>	50 [35-60]
<i>Clase funcional de la NYHA III o IV previa</i>	44 (32)
<i>ICC</i>	86 (62)
<i>IC coronaria</i>	48 (35)
<i>Diabetes mellitus</i>	70 (51)
<i>Hipertensión</i>	114 (83)
<i>Fibrilación/flutter auricular</i>	86 (63)
<i>IMEST previo</i>	36 (26)
<i>Ictus previo</i>	22 (16)
<i>Anemia</i>	64 (46)
<i>Uso de fármacos inotrópicos en el hospital</i>	2 (1,4)
<i>Hemoglobina (g/dl)</i>	12,5±2,1
<i>Creatinina (mg/dl)</i>	1,2 [0,9-1,5]
<i>TFG estimada (ml/min/1,73 m²)</i>	63±25
<i>Nitrógeno ureico en sangre (mg/dl)</i>	51 [39-72]
<i>Albúmina (g/dl)</i>	4,0±0,5
<i>Sodio (mEq/l)</i>	139±5,6
<i>Ácido úrico (mg/dl)</i>	7,7±2,7
<i>PCR (mg/dl)</i>	1,2 [0,5-3]
<i>Troponina T (ng/ml)</i>	0,01 [0,01-0,06]
<i>NT-proBNP en plasma (pg/ml)</i>	3.345 [1.900-7.205]
<i>NT-proBNP en orina (pg/ml)</i>	73 [41-213]
<i>NT-proBNP en orina/creatinina en orina (pg/mg Cr)</i>	2,7 [1,66-6,49]
<i>Alfa-1 microglobulina</i>	0,61 [0,26-1,37]
Tratamiento utilizado al ingreso	
<i>Bloqueador beta</i>	74 (54)
<i>Inhibidor de la ECA/ARA-II</i>	72 (55)
<i>AA</i>	47 (34)
<i>Diurético de asa</i>	122 (88)

Los datos se expresan en forma de mediana [rango intercuartiles], en forma de media±desviación estándar, o como número (porcentaje).

CAPÍTULO III

Tabla 10. Características de los pacientes según el estado de la función renal.

Variables	GFR (mL/min/1,73 m ²)				Valor p
	<30 (N=12)	30–59 (N=54)	60–90 (N=54)	≥90 (N=18)	
Características clínicas basales					
Edad	78 (72–84)	74 (66–84)	72 (62–78)	71 (51–77)	0,002
Hombres	6 (50)	27 (50)	31 (57)	10 (56)	0,513
IMC (kg/m ²)	28 (23–32)	30 (26–31)	26 (29–32)	26 (25–29)	0,323
TAS (mm Hg)	157±68	143±31	157±37	141±49	0,455
FC (latidos/min)	110±26	100±26	104±32	128±42	0,221
FEVI	52 (34–60)	50 (30–60)	46 (35–60)	52 (38–61)	0,639
NYHA III-IV	8 (67)	17 (32)	15 (28)	4 (22)	0,029
ICC	9 (75)	34 (63)	32 (59)	11 (61)	0,444
IC isquémica	6 (50)	15 (28)	19 (35)	8 (44)	0,687
Diabetes mellitus	8 (67)	24 (44)	27 (50)	11 (61)	0,768
Hipertensión	10 (83)	47 (87)	44 (83)	13 (72)	0,262
Hiperlipidemia	6 (50)	24 (44)	19 (35)	5 (28)	0,113
Fibrilación atrial/flutter	6 (50)	34 (63)	36 (69)	8 (56)	0,678
Bloqueo de rama	3 (25)	18 (33)	15 (28)	6 (33)	0,954
IMEST previo	6 (50)	14 (26)	12 (22)	4 (22)	0,137
Infarto previo	1 (8)	10 (19)	8 (15)	3 (17)	0,874
Anemia	11 (92)	25 (46)	20 (37)	8 (44)	0,021
EPOC	2 (17)	6 (11)	9 (17)	1 (6)	0,720
Uso intrahospitalario de inotrópicos	6 (50)	7 (13)	5 (9)	1 (6)	0,004
Tratamiento al ingreso					
Beta-bloqueantes	5 (42)	26 (48)	21 (39)	10 (55)	0,972
Inhibidores ECA	7 (58)	33 (61)	34 (63)	12 (67)	0,853
Antagonistas de la Aldosterona	3 (25)	11 (20)	4 (7)	5 (28)	0,449
Diuréticos del Asa	11 (92)	37 (69)	28 (52)	13 (72)	0,199
Parámetros de laboratorio					
Hemoglobina (g/dL)	10,0±1,6	12,4±1,9	13,1±2,0	12,7±2,0	<0,001
Glucosa (mg/dL)	142±77	171±71	171±86	170±96	0,692
Creatinina (mg/dL)	2,4 (2,1–2,7)	1,4 (1,2–1,6)	0,95 (0,82–1,15)	0,69 (0,60–0,82)	<0,001
TFGe(mL/min/1.73 ²)	24±4	46±9	73±9	110±15	<0,001
Urea (mg/dL)	125 (107–140)	68 (50–87)	44 (36–52)	36 (32–49)	<0,001
Albúmina (g/dL)	3,7±0,4	3,9±0,4	4,3±0,4	4,1±0,5	<0,001
Sodio (mEq/L)	138±6	138±6	139±5	137±4	0,386
Ácido Úrico (mg/dL)	10,5±3,8	8,6±2,3	7,0±2,0	5,5±1,6	<0,001
PCR(mg/dL)	2,4 (0,5–3,8)	1,3 (0,6–6,0)	1,0 (0,4–1,7)	0,8 (0,4–2,2)	0,163
Troponina T (ng/mL)	0,05 (0,01–0,12)	0,03 (0,01–0,06)	0,02 (0,01–0,04)	0,01 (0,01–0,04)	<0,001
NT-proBNP urinario (pg/mL)	603 (72–2945)	153 (52–317)	71 (41–159)	52 (36–79)	<0,001
NT-proBNP plasmático (pg/mL)	7804 (3528–24,642)	5508 (2932–11,195)	2358 (1360–3600)	1987 (1496–4646)	<0,001
Ratio NT-proBNP (orina/plasma)	0,07 (0,02–0,13)	0,02 (0,01–0,06)	0,02 (0,01–0,05)	0,02 (0,02–0,07)	0,224

IMC: Índice de masa corporal; TAS: Tensión arterial sistólica; FC: frecuencia cardiaca;

CAPÍTULO III

Tabla 11. Análisis de correlación y determinantes independientes de NT-proBNP plasmático y urinario y el ratio de NT-proBNP por análisis de regresión lineal múltiple.

Variables	NT-proBNP plasmático				NT-proBNP urinario				Ratio NT-proBNP			
	Univarible		Multivariable		Univarible		Multivariable		Univarible		Multivariable	
	R	P	β	P	R	P	β	P	R	P	β	P
NT-proBNP plasmático (ng/mL)					0,61	<0,001	0,52	<0,001				
FEVI	-0,27	0,001	-0,258	0,002	-0,09	0,282	0,17	0,016	0,21	0,013	0,23	0,008
Albúmina (g/dL)	-0,46	<0,001	-0,36	<0,001	-0,44	<0,001	-0,24	<0,001	-0,13	0,123	-	0,79
PCR (mg/dL)	0,24	0,006	-	0,146	0,25	0,003	0,17	0,009	0,09	0,303	0,21	0,011
Tratamiento antagonistas de aldosterona al ingreso			-	0,823			-0,15	0,024			-0,18	0,031
Fibrilación atrial/flutter			-	0,637			-0,16	0,009			-0,19	0,02
IAM con elevación del segmento ST previo			-	0,093			0,14	0,034			0,27	0,002
NYHA clase III ó IV			-	0,120			-	0,397			-	0,279
Edad	0,22	0,009	0,22	0,008	0,22	0,011	-	0,950	0,06	0,475	-	0,310
IMC (Kg/m ²)	-0,17	0,068	-	0,211	-0,06	0,505	-	0,673	-0,11	0,234	-	0,112
PSS (mm Hg)	0,15	0,200	-	0,556	-0,06	0,639	-	0,313	0,19	0,140	-	0,210
Troponina T (ng/dL)	0,40	<0,001	0,18	0,17	0,42	<0,001	-	0,251	0,09	0,313	-	0,192
TFGe (mL/min/1.73 ²)	-0,44	<0,001	-0,17	0,018	-0,37	<0,001	-	0,126	-0,11	0,213	-	0,480

IMC: Índice de masa corporal; PSS: Presión sanguínea sistólica

CAPÍTULO III

Tabla 12. Correlación de NT-proBNP urinario con NT-proBNP plasmático y con parámetros de función renal.

Variables	NT-proBNP urinario			
	Univariable		Multivariable	
	R	P	β	P
Creatinina (mg/dL) _{plasma}	0,38	<0,001	-	0,29
MDRD-4 (ml/min/1,73m ²)	-0,34	<0,001	-	0,23
Cistatina C (mg/l) _{plasma}	0,36	<0,001	-	0,19
BTP (mg/l) _{plasma}	0,30	<0,001	-	0,32
alfa-1 microglobulina (mg/l) _{orina}	0,68	<0,001	0,50	<0,001
MAU (mg/ml) _{orina}	0,46	<0,001	-	0,57
NT-proBNP (pg/ml) _{plasma}	0,61	<0,001	0,29	<0,001
PCR (mg/ml) _{plasma}	0,24	0,005	0,15	0,003
Albúmina (g/ml) _{plasma}	-0,45	<0,001	-0,18	0,001
Fibrilación atrial	-	-	-0,12	0,013
Uso de aldosterona	-	-	-0,11	0,18

Para evitar el efecto de colinealidad, debido a la extremadamente alta correlación, creatinina y MDRD así como BTP y Cistatina C, no fueron introducidos de forma conjunta en los modelos multivariados. Las "Hazard Ratio" y "p" para el resto de variables mostradas corresponden al modelo de BTP.

CAPÍTULO III

Tabla 13. Características clínicas y de laboratorio basales de la población en estudio según la mortalidad y/o reingreso por IC.

Variables	Sin eventos (n=73)	Eventos (n=65)	p
Edad (años)	73 [62-79]	76 [69-82]	0,037
Varones	41 (56%)	33 (51%)	0,53
Índice de masa corporal	29 [26-32]	28 [26-32]	0,9
Presión arterial sistólica (mmHg)	156±34	148±36	0,21
Frecuencia cardíaca (lati/min)	100±34	99±29	0,98
FEVI	52 [38-60]	49 [30-60]	0,43
Clase funcional de la NYHA III o IV previa	12 (16%)	32 (49%)	<0,001
ICC	38 (52%)	48 (74%)	0,008
IC coronaria	22 (30%)	26 (40%)	0,23
Diabetes mellitus	32 (44%)	38 (59%)	0,09
Hipertensión	62 (86%)	52 (80%)	0,34
Fibrilación/flutter auricular	42 (59%)	44 (68%)	0,3
IMEST previo	14 (19%)	22 (34%)	0,05
Ictus previo	10 (14%)	12 (19%)	0,45
Anemia	27 (27%)	37 (57%)	0,019
Uso de fármacos inotrópicos en el hospital	6 (8%)	13 (20%)	0,045
Hemoglobina (g/dl)	13±2	12±2	0,01
Creatinina (mg/dl)	1 [0,8-1,3]	1,2 [1-1,7]	0,01
TFG estimada (ml/min/1,73 m ²)	69±24	56±25	0,003
Nitrógeno ureico en sangre (mg/dl)	47 [36-59]	58 [47-99]	<0,001
Albúmina (g/dl)	4,1±0,4	4±0,5	0,18
Sodio (mEq/l)	138±6	138±5	0,64
Ácido úrico (mg/dl)	7,5±2,4	8±2,9	0,24
PCR (mg/dl)	1 [0,6-3]	1,3 [0,4-3,4]	0,93
Troponina T (ng/ml)	0,01 [0,01-0,04]	0,02-[0,01-0,06]	0,029
Tratamiento al alta			
Bloqueadores beta	44 (60%)	30 (53%)	0,383
Inhibidores de la ECA/ARA-II	64 (88%)	48 (84%)	0,571
AA	31 (43%)	16 (28%)	0,09
Diuréticos de asa	69 (95%)	53 (93%)	0,729

Los datos se expresan en forma de mediana [rango intercuartiles], en forma de media±DE, o como número (%).

CAPÍTULO III

Tabla 14. Análisis de riesgo de regresión de Cox para los factores predictivos de la mortalidad por todas las causas y/o el reingreso por IC ^a

	Univariable		Multivariable ^b	
	HR	p	HR	p
Edad	1,03 (1,01-1,06)	0,008	—	0,235
Clase funcional de la NYHA III o IV previa	3,34 (2,03-5,49)	<0,001	3,58 (2,16-5,93)	<0,001
IMEST previo	1,81 (1,08-3,04)	0,024	1,69 (1,01-2,85)	0,047
ICC	1,82 (1,05-3,17)	0,034	—	0,23
Diabetes mellitus	1,65 (1,01-2,71)	0,049	—	0,08
Anemia	1,75 (1,07-2,87)	0,026	—	0,24
Uso de fármacos inotrópicos en el hospital	2,17 (1,18-3,99)	0,012	—	0,27
Troponina T	2,61 (1,5-4,55)	0,001	2,5 (1,36-4,61)	0,003
Nitrógeno ureico en sangre	1,007 (1,002-1,012)	0,006	—	0,09
TFG estimada	2,2 (1,33-3,65)	0,002	—	0,09
NT-proBNP en plasma por 100 pg/ml	1,003 (1,001-1,006)	0,01	1,004 (1,001-1,007)	0,003
NT-proBNP en plasma >3.345 pg/ml	1,86 (1,13-3,06)	0,014	2,35 (1,41-3,93)	0,001
NT-proBNP en orina por 10 pg/ml	1,15 (0,79-1,68)	0,55		
NT-proBNP en orina >73 pg/ml	1,2 (0,79-1,96)	0,46		

a Todas las variables con un valor de $p < 0,10$ en el análisis univariable se indican en la tabla y se incluyeron en el modelo multivariable.

b La concentración plasmática de NT-proBNP se analizó por separado como variable cuantitativa y categórica. Se indica la HR multivariable y el valor de p para otras variables calculado a partir del modelo cuantitativo.

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

LIMITACIONES

CONCLUSIONES

DISCUSIÓN

En este trabajo, tratamos de averiguar cómo influye la IR en el aclaramiento de NT-proBNP en pacientes con ICA utilizando para ello medidas simultáneas de la concentración de NT-proBNP en sangre y orina. Los pacientes incluidos en el estudio tenían, de media, una IR “moderada” según la clasificación de la Nacional Kidney Foundation⁶⁷.

1) Pudimos comprobar en este grupo de pacientes, que tanto la concentración plasmática como urinaria de NT-proBNP aumenta exponencialmente cuando la función renal empeora. Sin embargo, tras un ajuste multivariable, encontramos que la TFGe fue predictor independiente de NT-proBNP plasmático pero no del NT-proBNP urinario. Observamos también que NT-proBNP plasmático fue el principal factor predictivo independiente de la concentración de NT-proBNP urinario y además que el ratio entre NT-proBNP en plasma y orina fue independiente de la función renal. Con estos datos podría decirse que, en estos pacientes con IR, la elevación de NT-proBNP circulante no se debe fundamentalmente a una disminución de su aclaramiento renal, proponiéndose como mecanismo alternativo un probable aumento de su secreción a nivel cardiaco como consecuencia de un mayor estrés cardiovascular en estos pacientes. Esto último debería ser confirmado con análisis funcionales.

Dado que el peso molecular de NT-proBNP es de 8,5 kDa, se clasifica como una proteína de bajo peso molecular (1-50 kDa^{68,69,70}). Las proteínas de

bajo peso molecular filtran libremente a través del glomérulo y son metabolizadas normalmente por las células del epitelio tubular sin que intervenga ningún otro proceso como la reabsorción o secreción tubular. La fracción de excreción de las proteínas de bajo peso molecular está determinada en su mayor parte por el peso molecular, aunque también podrían influir factores estéricos y electrostáticos⁶⁹. Por lo tanto, en el grupo de pacientes que estudiamos nosotros, la función glomerular no debería ser el factor principal que determine la concentración de NT-proBNP ni en sangre ni en orina.

Van Kimmenade y colaboradores¹¹ han demostrado recientemente, en un estudio con pacientes hipertensos sometidos a angiografía por sospecha de estenosis arterial renal, que el aclaramiento de BNP y de NT-proBNP depende de la función renal de manera similar. Estos autores encontraron que ni la concentración plasmática de BNP ni la de NT-proBNP estaba influenciada por su fracción de extracción, sugiriendo que la concentración plasmática de estos péptidos natriuréticos podría estar determinada principalmente por la secreción cardíaca y en menor medida, por el aclaramiento renal. Esta teoría concuerda con nuestro estudio, a pesar de que nuestros pacientes presentaban un riesgo mayor debido a su peor función renal. Además, se ha demostrado en estudios previos, que NT-proBNP plasmático y urinario son el principal factor de riesgo de muerte, manteniendo su valor pronóstico independientemente de la función renal^{21,71}.

2) En nuestra población, encontramos una relación inversa entre la concentración urinaria de NT-proBNP y la TFGe (tabla 12). Estos resultados van en contra de lo esperado cuando la capacidad de excreción de los riñones es menor, al producirse un daño renal. Ng y colaboradores⁷² fueron los primeros que describieron esta correlación inversa en 34 pacientes hospitalizados con IC estabilizada aunque no entre pacientes control electrocardiográficamente normales con valores considerablemente bajos de NT-proBNP. Cortes y colaboradores¹⁶ mostraron resultados similares en 96 pacientes ambulatorios con IC crónica y sugieren también que el NT-proBNP urinario puede ser utilizado como marcador para el diagnóstico y pronóstico de pacientes con IC de manera similar al NT-proBNP plasmático. Más recientemente, Michielsen y colaboradores¹⁷ describieron también una fuerte relación inversa entre el NT-proBNP urinario y la TFGe en 47 pacientes hospitalizados, aunque encontraron que NT-proBNP plasmático era mejor que NT-proBNP urinario para diagnosticar IC. A diferencia del nuestro, todos los estudios anteriores, se diseñaron para evaluar la importancia diagnóstica o pronóstica del NT-proBNP urinario, pero no evalúan el impacto específico de la IR en los valores de los péptidos. Además, nuestro estudio también difiere en el momento de la recogida de muestras de orina y plasma. Nosotros recogimos las muestras a la llegada al servicio de urgencias y no cuando los pacientes ya estuvieron estabilizados con el tratamiento y listos para el alta hospitalaria. Las concentraciones de NT-proBNP más elevadas que se observan en nuestro estudio comparadas con las anteriores, pueden deberse a que la medicación para la IC podría reducir potencialmente el NT-proBNP plasmático.

No debe sorprender el hecho de que NT-proBNP plasmático correlacione positivamente con NT-proBNP urinario ya que el NT-proBNP del plasma es excretado a través de los riñones. Como era de esperar, encontramos que una disminución de la función renal estaba asociada de forma independiente con concentraciones más altas de NT-proBNP en plasma. Además, cuando combinamos NT-proBNP plasmático y los parámetros de función renal en un modelo de ajuste simple, NT-proBNP plasmático fue el principal factor predictivo independiente de la concentración urinaria de NT-proBNP, mientras que TFG_e no fue predictor. Además, tanto en pacientes con IR como en aquellos que no la padecían, encontramos que el cociente de concentraciones NT-proBNP plasma/orina no estaba asociado con la TFG_e. Por último, y tal como suele ocurrir en la práctica clínica, obtuvimos un amplio intervalo de concentraciones de NT-proBNP en nuestros pacientes con IR; intervalo que podría no estar explicado tan solo por dicho estado de IR. Nuestros resultados contrastan con los de Linssen y colaboradores⁷³. Estos autores han mostrado recientemente que la excreción renal de NT-proBNP en pacientes con IC crónica es significativamente menor que en los controles sanos y han visto que la reducción de la excreción urinaria de NT-proBNP podría estar asociada con una perfusión renal disminuida, pero no con la TFG_e. Basándose en estos hallazgos, sugieren que la excreción reducida de NT-proBNP podría estar relacionada con una alteración tubular en el manejo del NT-proBNP en respuesta a cualquier reducción de la perfusión renal y/o aumentos de las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP.

Por otro lado, en nuestro trabajo comprobamos que los niveles urinarios de alfa-1 microglobulina, junto con los de NT-proBNP en plasma, fueron los principales predictores independientes de los niveles de NT-proBNP urinarios mientras que los marcadores de función renal glomerular no alcanzaron significación estadística. Alfa-1 microglobulina es una glicoproteína de bajo peso molecular (33 KDa) que, en condiciones normales, pasa con facilidad al filtrado glomerular. Normalmente, alfa-1 microglobulina, filtra libremente por el glomérulo renal y es parcialmente reabsorbida a nivel tubular, concretamente a nivel del túbulo proximal. Se ha demostrado que su concentración urinaria está aumentada en pacientes con afectación renal de origen tubular⁷⁴. El hecho de que los niveles urinarios de alfa-1 microglobulina y los niveles plasmáticos de NT-proBNP fueran los principales predictores del NT-proBNP a nivel urinario puede sugerir como mecanismos implicados en la elevación de NT-proBNP urinario observada en pacientes con IC e IR: una mayor producción de NT-proBNP a nivel cardiaco que se filtra libremente y aparece en orina como consecuencia de un mayor estrés cardiovascular; y una disminución de la reabsorción del NT-proBNP a nivel renal como consecuencia de disfunción tubular renal.

3) Por último exploramos el valor pronóstico de la concentración urinaria de NT-proBNP en pacientes con ICA y la comparamos con la concentración plasmática de NT-proBNP. En consonancia con lo indicado por estudios previos observamos que, en nuestra población de pacientes hospitalizados con ICA, la concentración plasmática elevada de NT-proBNP se

asoció con un riesgo mayor de eventos clínicos adversos, mientras que la concentración urinaria de NT-proBNP no mostró utilidad pronóstica.

Se ha observado que la determinación en plasma de la concentración de péptidos natriuréticos es útil como adyuvante en la evaluación clínica estándar para el diagnóstico y la estratificación del pronóstico en los pacientes con ICA. Como tal, la utilidad de las determinaciones plasmáticas de los péptidos natriuréticos ha sido reconocida e incorporada en documentos y guías de consenso para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con ICA.

En cambio, es poco lo que se sabe hoy día acerca de la utilidad clínica de la concentración de NT-proBNP en orina. Un reducido número de estudios previos han mostrado que la determinación de péptidos natriuréticos en orina podría ser útil para la detección de la disfunción sistólica ventricular izquierda y la predicción de eventos clínicos adversos en los pacientes con IC. Sin embargo, no todos los estudios han presentado resultados concordantes. Por ejemplo, Michielsen y cols. han indicado recientemente que las concentraciones urinarias de NT-proBNP presentan una gran variabilidad en un mismo individuo y entre distintos individuos, y que tienen una sensibilidad y un valor predictivo negativo relativamente bajos para la detección de la disfunción sistólica ventricular izquierda en pacientes con ICA, lo cual sugiere que las concentraciones urinarias de NT-proBNP deben interpretarse con precaución en este contexto.

En este mismo sentido, en el presente estudio hemos observado que la concentración urinaria de NT-proBNP no predijo la aparición de eventos

clínicos adversos en pacientes hospitalizados por ICA, y estos resultados se mantuvieron inalterados tras introducir una estratificación de la población según la FEVI o la función renal. Es de destacar que nuestros resultados contrastan con los de estudios previos en los que se ha indicado un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares adversos en los pacientes con concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos en orina, aunque estos estudios se realizaron habitualmente en pacientes con IC ambulatorios, más estables, a diferencia de nuestro estudio llevado a cabo en pacientes con una situación clínica inestable; cuando menos en el contexto de la ICA, nuestros resultados parecen sugerir que la determinación de péptidos natriuréticos en orina tiene menor utilidad pronóstica.

Dado que el NT-proBNP es una proteína de bajo peso molecular (8,5 kDa) que es filtrada libremente a través del glomérulo, observamos —tal como se esperaba— que el NT-proBNP en orina aumentaba con el incremento de la concentración plasmática de NT-proBNP. De hecho, observamos que el NT-proBNP plasmático fue el principal factor predictivo independiente de la concentración urinaria de NT-proBNP. Sin embargo, en contra de lo esperado, observamos que las concentraciones urinarias de NT-proBNP en nuestra cohorte global eran inferiores a las que tal vez podría predecir la concentración plasmática elevada de NT-proBNP observada en nuestros pacientes con ICA. De hecho, observamos que el cociente de concentraciones en plasma/orina de nuestros pacientes (cociente=46) era al menos 3 veces superior al de los pacientes ambulatorios con IC, que tenían unos valores urinarios de NT-proBNP relativamente comparables, pero unas cifras plasmáticas

considerablemente inferiores. Nuestros resultados contrastan con el hecho de que se haya propuesto que un aumento de la carga de NT-proBNP en la luz tubular secundaria a una concentración plasmática superior satura los mecanismos de reabsorción del péptico, con el consiguiente aumento de las concentraciones urinarias de NT-proBNP. El potencial papel de la degradación del NT-proBNP en la orina es muy improbable, puesto que las concentraciones de NT-proBNP de nuestros pacientes fueron comparables a las de otros estudios; además, se sabe que el NT-proBNP es excepcionalmente estable en la orina, lo cual hace que esta posibilidad sea remota.

LIMITACIONES

Las limitaciones de nuestro estudio son similares a las de cualquier estudio observacional de un solo centro. La población de estudio es una muestra seleccionada de pacientes ingresados por ICA en el servicio de cardiología de un hospital universitario terciario y así, los resultados obtenidos podrían no ser generalizables a otras poblaciones. Se debería estudiar la utilidad de las concentraciones urinarias de NT-proBNP en grupos más amplios de pacientes con ICA. El pequeño tamaño muestral y el número relativamente bajo de pacientes incluidos en cada grupo dificultan también poder extraer conclusiones sólidas. La validez de nuestros resultados en otras poblaciones está por establecer. Concretamente, sería preciso examinar la utilidad de las concentraciones urinarias de NT-proBNP en grupos de pacientes con IC aguda más amplios. Obtuvimos el ratio de filtración glomerular estimado usando una simple medida de creatinina en lugar de medirlo invasivamente. Obviamente, es preferible a la medida invasiva pero proporciona menos información en el contexto de la ICA. Además, la fórmula MDRD simplificada subestima la tasa de filtrado glomerular en los rangos más bajos y no ha sido ampliamente aceptada como medida de la función renal en el marco de la ICA⁷⁵. Además, no se incluyeron pacientes trasplantados cardiacos, por lo que nuestros resultados podrían no ser extrapolables a esa población específica. La presencia de variables no medidas como la actividad de isquemia coronaria, anormalidades diastólicas (índice de masa ventricular izquierda, Doppler tisular, etc.), o severidad de la enfermedad cardiaca valvular no se tuvieron en cuenta en nuestros análisis de regresión lineal multivariable para predicción de NT-

proBNP plasmático y urinario; dadas las numerosas anomalías cardíacas que los pacientes con IR e IC tienden a tener, es razonable esperar que la inclusión de estas covariables relevantes pudieran producir una debilitación en las asociaciones entre función renal y valores de NT-proBNP. Dado que utilizamos la primera muestra de orina obtenida al ingresar en el hospital para la determinación del NT-proBNP urinario, no pudimos evaluar ni la cantidad total de excreción urinaria de NT-proBNP en una muestra de orina de 24 h ni la excreción fraccional de NT-proBNP. Otra consideración a tener en cuenta es la falta de métodos estandarizados para la determinación del NT-proBNP urinario, que incluiría un uso del mismo preparado peptídico, y de las mismas unidades, valores de referencia y valores de corte⁷⁶. Por último, se observó una asociación inversa entre TFGe y NT-proBNP, y en esos pacientes el ratio NT-proBNP fue independiente de la función renal, aunque disponemos de escasos de pacientes con IR severa (categorizados con TFGe < 30 ml/min/1,73m²).

CONCLUSIONES

1. El deterioro de la función renal glomerular se asocia con un aumento de las concentraciones de NT-proBNP tanto a nivel plasmático como urinario. Sin embargo, el filtrado glomerular renal no es predictor independiente de las concentraciones urinarias de NT-proBNP.

2a. Los niveles plasmáticos de NT-proBNP fueron el mejor predictor de las concentraciones urinarias de NT-proBNP. Esto podría deberse a una mayor producción de NT-proBNP a nivel cardiaco como consecuencia del mayor estrés cardiovascular al que están sometidos los enfermos con afectación cardiaca y renal concomitante.

2b. Sugerimos que la presencia de disfunción tubular renal podría estar implicada en el aumento de niveles de NT-proBNP urinarios que se observa en pacientes con IR ya que, a diferencia de los marcadores de filtrado glomerular renal, el biomarcador alfa-1 microglobulina, como parámetro de función tubular renal, fue predictor independiente de los niveles urinarios de NT-proBNP. En este sentido, una disminución de la reabsorción de NT-proBNP a nivel del túbulo proximal favorecería un aumento de los niveles urinarios de NT-proBNP.

3. Consideramos que los niveles urinarios de NT-proBNP no deben ser utilizados con fines pronósticos en pacientes con ICA debido a que los niveles plasmáticos de NT-proBNP se asocian de forma independiente con el pronóstico de los pacientes con ICA pero, por el contrario, los niveles urinarios

CAPÍTULO IV

de NT-proBNP no presentan asociación con la aparición de eventos durante el seguimiento en este tipo de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Clerico A, Del Ry S, Giannessi D. Measurement of Cardiac Natriuretic Hormones (Atrial Natriuretic Peptide, Brain Natriuretic Peptide, and Related peptides) in Clinical Practice: The Need for a new generation on immunoassay methods. *Clinical Chemistry* 2000; 46 (10):1529-1534.
- ² Tamargo J, López-Sendón J, Delpón E. Nuevos fármacos en el tratamiento de la Insuficiencia cardíaca aguda. *Monocardio* 2002, nº 3, vol IV:154-163.
- ³ Takei Y. Structural and functional evolution of the natriuretic peptide system in vertebrates. *Int Rev Cytol* 2000; 194:1-66.
- ⁴ Mair J, Field W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of leftventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59(Suppl 230):132-142.
- ⁵ Clerico A, Lervasi G, Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans (review). *Horm Metab Res* 1999; 31:487-98.
- ⁶ McNairy M, Gardetto N, Clopton P, *et al.* Stability of B-type natriuretic peptide levels during exercise in patients with congestive heart failure: implications for outpatients monitoring with B-type natriuretic peptide. *Am Heart J.* 2002 Mar; 143(3):406-11
- ⁷ Luchner A, Hegstenberg C, Löwel H, *et al.* N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide after Myocardial Infarction. A marker of Cardio-Renal Function. *Hypertension*, 2000;39:99-104.
- ⁸ Das SR, Abdullah SM, Leonard D, *et al.* Association between renal function and circulating levels of natriuretic peptides (from the Dallas Heart Study). *Am J Cardiol.* 2008;102:1394–1398.
- ⁹ Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, *et al.* Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:91–97.
- ¹⁰ Vickery S, Price CP, John RI, *et al.* B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal ProBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:610–620.
- ¹¹ Van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Bakker JA, *et al.* Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-typenatriuretic peptide a mechanistic study in hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:884–890.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹² Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:728–735.
- ¹³ Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, Lopez L, Cotes C, Bellido J, Leta R, Casan P, Ordonez-Llanos J. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2004;6:301–308.
- ¹⁴ Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal ProBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005;91:606–612.
- ¹⁵ Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948–954.
- ¹⁶ Cortés R, Portolés M, Salvador A, Bertomeu V, García de Burgos F, Martínez-Dolz L, Lletí ER, Climent V, Jordán A, Payá R, Sogorb F, Rivera M. Diagnostic and prognostic value of urine NT-proBNP levels in heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2006 Oct;8(6):621-627
- ¹⁷ Michielsen EC, Bakker JA, Kimmenade RR, Pinto YM, Dieijen-Visser MP. The diagnostic value of serum and urinary NT-proBNP for heart failure. *Ann Clin Biochem*. 2008;45:389–94.
- ¹⁸ Januzzi JL, Van Kimmenade RR, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordóñez-Llanos J, Santaló -Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*. 2006;27:330–7
- ¹⁹ Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frioies F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004;110:2168–2174.
- ²⁰ Baggish A, Richards AM, van Kimmenade RR, Bayes-Genis A, Lainchbury J, Pinto YM, Januzzi JL. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing is superior to New York Heart Association classification for prediction of one-year mortality in patients with acute heart failure: results from the International Collaborative of NT-proBNP Study. Presented at the American Heart Association Scientific Sessions 2006; November 12–15, 2006; Chicago, Illinois.
- ²¹ Van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Baggish AL, Lainchbury JG, Bayes-Genis A, Richards AM, Pinto YM. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide,

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

renal function, and outcomes in acute heart failure: redefining the cardiorenal interaction? *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 1621–1627.

²² Baggish A, van Kimmenade RR, Bayes-Genis A, Davis M, Lainchbury J, Frampton C, Pinto YM, Richards AM, Januzzi JL. Hemoglobin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: independent and synergistic predictors of mortality in patients with acute heart failure. *Clin Chim Acta* 2007;381:145–150.

²³ Sakhuja R, Green S, Oestreicher EM, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB, Januzzi JL Jr. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and troponin T for prediction of mortality in acute heart failure. *Clin Chem* 2007;53:412–420.

²⁴ Van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, Martinez A, Crijns HJ, MacRae CA, Menheere PP, Pinto YM. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin- 3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1217–1224.

²⁵ Manzano-Fernández S, Januzzi JL, Boronat García M, Bonaque-González JC, Muñoz-Esparza C, Albaladejo-Otón MD, et al. Valor pronóstico comparativo del pro-péptido natriurético tipo B aminoterminal urinario en pacientes con desestabilización aguda de insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64: 365–72.

²⁶ Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:384-416.

²⁷ Heart disease and stroke statistics – 2003 update. American Heart association, Dallas, TX 2002.

²⁸ Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR, Guallar P. Epidemiología de la IC. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:163-70.

²⁹ Manuel Anguita Sánchez, María G. Crespo Leiro, Eduardo de Teresa Galván, Manuel Jiménez Navarro, Luis Alonso-Pulpón, Javier Muñiz García, en representación de los investigadores del estudio PRICE. Prevalencia de la IC en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(10):1041-9

³⁰ McMurray JJV, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet*. 2005;365:1877-89.

³¹ Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:577-585

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ³² Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:203-210.
- ³³ Silverberg D, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Laina A. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13:163-70.
- ³⁴ Caramenlo C, Gil P. Insuficiencia combinada cardio-renal: una clave evolutiva y terapéutica en el fallo cardiaco. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(2):87-90.
- ³⁵ Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1111-9.
- ³⁶ McCullough PA. Scope of cardiovascular complications in patients with kidney disease. *Ethn Dis* 2002;12:S3-44-8.
- ³⁷ McCullough PA. Cardiorenal risk: an important clinical intersection. *Rev Cardiovasc Med* 2002;3:71- 6.
- ³⁸ Nishikimi T, Futoo Y, Tamano K, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels in chronic hemodialysis patients: influence of coronary artery disease. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1201- 8.
- ³⁹ Zoccali C. Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17Suppl 11:50-4.
- ⁴⁰ Liaño F, Pascual J y the Madrid Acute Renal Failure Study Group: Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int* 1996;50:811-818
- ⁴¹ Ayumi Shimizu-Tokiwa, Mami Kobata, Hiroaki Io, Noriyoshi Kobayashi, Ichiyu Shou, Kazuhuko Funabiki, Mitsumine Fukui, Satoshi Horihoshi, Isao Shirato, Kensuke Saito, Yasuhiko Tomino: Serum Cystatin C is a more sensitive marker of glomerular function than Serum Creatinine. *Nephron* 2002;92:224-226
- ⁴² Buysschaert M, Joudi I, Wallemacq P, Michel P. Hermans: Performance of serum Cystatin C versus serum Creatinine in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003 Vol 16;4:1320-1321
- ⁴³ Mussap M, Dalla V M, Fioretto P y cols.: Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2002;61:1453-1461

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ⁴⁴ Baggish AL, Van Kimmenade RR, Januzzi Jr JL. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing and prognosis in patients with acute dyspnea, including those with acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;101:49–55.
- ⁴⁵ Van Kimmenade RR, Pinto YM, Bayes-Genis A, Lainchbury JG, Richards AM, Januzzi Jr JL. Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;98:386–90.
- ⁴⁶ Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:161–7.
- ⁴⁷ Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation.* 2007;115:3103–10.
- ⁴⁸ Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med.* 2004;350:647–54.
- ⁴⁹ Cortés R, Rivera M, Salvador A, García de Burgos F, Bertomeu V, Roselló-Lletí E, et al. Urinary B-type natriuretic peptide levels in the diagnosis and prognosis of heart failure. *J Card Fail.* 2007;13:549–55.
- ⁵⁰ Das SR, Abdullah SM, Leonard D, Drazner MH, Khera A, McGuire DK, de Lemos JA. Association between renal function and circulating levels of natriuretic peptides (from the Dallas Heart Study). *Am J Cardiol.* 2008 Nov 15;102(10):1394-8
- ⁵¹ Apple FS, Pearce LA, Chung A, Ler R, Murakami MM. Multiple biomarker use for detection of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2007;53(5):874-81.
- ⁵² Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:384–416.
- ⁵³ Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461–470.
- ⁵⁴ Kunst A, Draeger B, Ziegenhorn J. En: Bergmeyer. *Methods of Enzymatic Analysis*, 3rd ed. Volume VI, Metabolites 1: Carbohydrates. 1984:163-172.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

⁵⁵ Tietz NW, ed. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders 1995:268-273.

⁵⁶ Jaffé M. Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaktion des Kreatinins. *Z Physiol Chem* 1886;10:391-400.

⁵⁷ Fabiny DL, Ertinghausen G. Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the CentrifChem. *Clin Chem* 1971;17:696-700.

⁵⁸ Bartels H, Böhmer M. Micro-determination of creatinine. *Clin Chim Acta* 1971;32:81-85.

⁵⁹ Richterich R, Colombo JP. *Klinische Chemie*. 4th ed. Basel: Karger S 1978:319-324.

⁶⁰ Talke H, Schubert GA. Enzymatische Harnstoffbestimmung in Blut und Serum im optischen Test nach Warburg. *Klin Wochenschr* 1965;43:174.

⁶¹ Tiffany TO, Jansen JM, Burtis CA, Overton JB, Scott CD. Enzymatic kinetic rate and end point analyses of substrate, by use of a GeMSAEC Fast Analyzer. *Clin Chem* 1972;18:829-840.

⁶² Sampson EJ, Baired MA, Burtis CA, Smith EM, Witte DL, Bayse DD. A coupled-enzyme equilibrium method for measuring urea in serum: Optimization and evaluation of the AACC study group on urea candidate reference method. *Clin Chem* 1980;26:816-826.

⁶³ Doumas BT, Watson WA, Biggs HG. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clin Chim Acta* 1971;31:87-96.

⁶⁴ Shono T, Okahara M, Ikeda I, Kimura K, Tamura H. *J Electroanal Chem*. Elsevier Sequoia Sa, Lausanne 1982;132:99-105.

⁶⁵ Shibata Y, Maruizume T, Miyage H. *Journal of the Chemical Society of Japan. Chemistry and Industrial Chemistry*. 1992;9:961-967.

⁶⁶ Pencina MJ, D'Agostino Sr RB, D'Agostino Jr RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27:157-72.

⁶⁷ K / DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-S266.

⁶⁸ Carone FA, Peterson DR, Oparil S, et al. Renal tubular transport and catabolism of proteins and peptides. *Kidney Int*. 1979;16:271-278.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ⁶⁹ Maack T, Johnson V, Kau ST, et al. Renal filtration, transport, and metabolism of low molecular-weight proteins: a review. *Kidney Int.* 1979;16:251–270.
- ⁷⁰ Clark WR, Gao D. Low-molecular weight proteins in end-stage renal disease: potential toxicity and dialytic removal mechanisms. *J Am Soc Nephrol.* 2002;1:S41–S47.
- ⁷¹ deFilippi CR, Seliger SL, Maynard S, et al. Impact of renal disease on natriuretic peptide testing for diagnosing decompensated heart failure and predicting mortality. *Clin Chem.* 2007;53:1511–1519.
- ⁷² Ng LL, Geeranavar S, Jennings SC, et al. Diagnosis of heart failure using urinary natriuretic peptides. *Clin Sci (Lond).* 2004;106:129–133.
- ⁷³ Linssen GC, Damman K, Hillege HL, et al. Urinary N-terminal prohormone brain natriuretic peptide excretion in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2009;120:35–41.
- ⁷⁴ Moogan DB. Assessment of renal tubular function and damage and their clinical significance. *Ann Clin Biochem* 1982;19:307-313.
- ⁷⁵ Smilde TD, van Veldhuisen DJ, Navis G, et al. Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Circulation.* 2006;114:1572–1580.
- ⁷⁶ Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem.* 2004;50:33-50.