



COMUNICACIÓN BREVE

Utilidad clínica del NT-PRO-BNP en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada y en hemodiálisis

M. Heras

Servicio de Nefrología. Hospital General de Segovia.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC)¹, siendo la hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI)² la alteración cardiovascular más frecuente.

Una molécula que recientemente se ha mostrado como un buen predictor de mortalidad en pacientes sometidos a diálisis ha sido el péptido natriurético cerebral (BNP)³. El BNP pertenece a una familia de péptidos producidos por los cardiomiocitos en respuesta a estímulos como la sobrecarga de volumen y la elevación de presión arterial⁴. El proBNP₍₁₋₁₀₈₎, bajo los estímulos apropiados se desglosa en el fragmento aminoterminal inactivo de 77 aminoácidos (conocido como NT-proBNP₍₁₋₇₆₎) y un fragmento carboxiterminal activo de 31 aminoácidos (conocido como BNP₍₇₇₋₁₀₈₎). Ambos fragmentos se producen en cantidades equimoleculares⁵. El NT-proBNP presenta las siguientes ventajas respecto al BNP: su vida media es más larga, sus valores plasmáticos son superiores y la estabilidad de la muestra es muy superior. Nosotros proponemos utilizar los niveles séricos de NT-proBNP, medidos mediante una técnica que utiliza anticuerpos contra la porción aminoterminal del proBNP, como marcador de sobrecarga de volumen, insuficiencia cardíaca e hipertrofia de ventrículo izquierdo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Estudiamos 58 pacientes que se dializaban en el Hospital General de Segovia o en el centro periféri-

co los Olmos en octubre del año 2000. De estos pacientes, los que continuaban en hemodiálisis a los 18 meses (abril 2002) fueron reevaluados clínicamente y analíticamente (n = 45). También estudiamos 27 pacientes con IRC avanzada, aclaramiento de creatinina (CCr) medio de $14,2 \pm 3,6$ ml/min (rango de 8-20 ml/min). Las características clínicas y clínico-demográficas de los pacientes vienen expresadas en la tabla I.

Los pacientes de Hemodiálisis (HD) llevaban en programa al menos 3 meses y se encontraban estables al incluirse en el estudio, no habiendo presentado clínica de insuficiencia cardíaca (IC) ni de cardiopatía isquémica (CI) en el mes previo. Se dializaban 3 veces por semana, con una duración entre 180 y 270 minutos por sesión, y utilizando baño de bicarbonato. Los dializadores utilizados fueron celulosa modificada (76,8%) y polisulfona o AN69 (23,2%). La media de valores de Kt/V fue de $1,53 \pm 0,25$. De los 58 pacientes sólo 21 conservaban función renal residual (Kt/V residual $0,11 \pm 0,20$). El peso seco se estableció individualmente según datos clínicos.

Determinaciones clínicas y analíticas

Las muestras para analítica se tomaron antes de la primera sesión de la semana y en el grupo de IRC avanzada en un momento estable. Se centrifugaron inmediatamente tras la extracción, y el suero se congeló hasta la determinación de NT-proBNP.

El NT-proBNP se determinó en el autoanalizador Elecsys[®] 2010 (Roche Diagnostics) mediante técnicas de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia tipo sandwich. El reactivo de NT-proBNP contiene anticuerpos policlonales que reconocen el fragmento N-terminal del proBNP₍₁₋₇₆₎. El intervalo de medición es de 5-35.000. Los valores de referencia en donantes de sangre (los cuales fueron utilizados como controles) oscilaron entre 84-222 pg/ml en función de grupos de edad y sexo.

Correspondencia: Dr. Manuel Heras Benito
Servicio de Nefrología
Hospital General de Segovia
Ctra. de Ávila, s/n.
40002 Segovia

Tabla I. Características sociodemográficas de los 58 pacientes en hemodiálisis y los 27 con IRC avanzada

| | Pacientes en HD (n = 58) | Pacientes en prediálisis (n = 27) |
|--|--------------------------|-----------------------------------|
| Edad (años) | 69,9 ± 13,11 | 67 ± 12 |
| Sexo (V/H) | 29/29 | 7/10 |
| Tiempo en diálisis (meses) | 47,6 ± 44 | |
| Hipertensión arterial (HTA)* (Sí/No)** | 32/26 (55,2%) | 21/6 (77,8%) |
| Diabetes (Sí/No) | 10/48 (17,28) | 7/20 (25,9%) |
| Causa I. R.: | | |
| – Nefroangioesclerosis | 13 (22,1%) | 1 (3,7%) |
| – N. isquémica | 9 (15,9%) | 7 (25,9%) |
| – Glomerulonefritis | 10 (17,2%) | 6 (22,2%) |
| – Diabetes | 12 (20,4%) | 10 (37%) |
| – Otras | 14 (24,1%) | 3 (11,1%) |
| – Desconocida | | |
| Antecedentes Cardiovasculares (Sí/No) | | |
| – Cardiopatía isquémica | 13/45 (22,4%) | 5/22 (18,5%) |
| – Insuficiencia cardíaca | 15/43 (25,9%) | 4/23 (14,8%) |
| – Arritmias | 11/47 (19%) | 7/20 (26%) |
| – Prótesis valvular | 2/56 (3,4%) | 0/27 (0%) |
| – Accidente cerebrovascular | 9/49 (15,5%) | 2/25 (7,4%) |
| – Enfermedad vascular periférica | 14/44 (24,1%) | 8/19 (29,6%) |

*HTA: tensión arterial > 140/90 o necesidad de antihipertensivos para mantener por debajo de esta cifra.

**% de Sí.

Evaluación clínica

Coincidiendo con la determinación de NT-proBNP los pacientes fueron evaluados desde el punto de vista de sobrecarga de volumen determinando la media en el mes previo de: TA sistólica y diastólica pre y post diálisis, la ganancia interdiálisis (GID) y el peso post-HD. Coincidiendo con una de las evaluaciones clínicas o analíticas se realizó un ecocardiograma para determinar: masa de ventrículo izquierdo, según la fórmula de Devereux⁶ ($LVM = 1,04 \times ((IVST + PWT + LVDd)^3 - (LVDd)^3) - 13$) y la fracción de eyección de acuerdo con la técnica estándar. Igualmente se evaluó la dosis y tipo de diálisis (KT/V, KT/V residual, tiempo de diálisis y volumen de diuresis residual).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS, utilizando las pruebas χ^2 , t-Student, análisis de regresión lineal y regresión lineal múltiple por pasos para valorar la influencia combinada de variables en los niveles plasmáticos de NT-proBNP. Los datos se expresan como media y desviación estándar. Se utiliza el análisis de medidas repetidas (ANOVA) para analizar los cambios en los niveles de NT-ProBNP con el tiempo en diálisis.

RESULTADOS

Los 76 pacientes estudiados presentaban unos valores medios de NT-proBNP significativamente más altos (8.313 ± 11.297 pg/ml) que los valores de referencia (84-222 pg/ml). Los pacientes en programa de HD tenían niveles medios de NT-proBNP significativamente más elevados que el grupo con IRC avanzada (10.256 ± 12.068 pg/ml, rango: 653-56.556 vs 4.012 ± 7.207 pg/ml, rango: 54-27.966; $p = 0,03$).

Al comparar la FE, la masa del ventrículo izquierdo (MVI) y el índice de masa del ventrículo izquierdo (IMVI), entre pacientes en HD vs IRC avanzada, no encontramos diferencias significativas.

En la tabla II se refleja la media y desviación estándar de los valores de NT-proBNP, según sexos, presencia de diabetes mellitus (DM), arteriopatía periférica, antecedentes de cardiopatía, arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), fracción de eyección (FE) y cardiopatía isquémica. Como se muestra en la tabla II no encontramos diferencias significativas en los valores de NT-proBNP en cuanto al sexo, la presencia o no de DM y arteriopatía periférica ni en los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica (CI). Sin embargo, los pacientes con antecedentes de cardiopatía, arritmias, ICC o FE < 50% tenían valores de NT-ProBNP más elevados que aquellos sin dichas patologías.

Tabla II. Media y desviación estándar de los niveles de NT-proBNP (pg/ml)

| | NO | SÍ | P |
|---------------|-------------------|-------------------|-------|
| Sexo | V: 8.128 ± 10.470 | M: 9.613 ± 11.751 | NS |
| DM | 7.717 ± 9.527 | 10.762 ± 14.688 | NS |
| AP | 7.717 ± 9.527 | 11.723 ± 16.000 | NS |
| CI | 7.454 ± 9.505 | 13.325 ± 16.337 | NS |
| Cardiopatía | 4.679 ± 4.607 | 14.022 ± 15.072 | 0,002 |
| Arritmia | 6.488 ± 9.736 | 17.257 ± 13.328 | 0,001 |
| ICC | 7.454 ± 9.505 | 14.596 ± 12.395 | 0,012 |
| FE > 50/< 50% | 8.924 ± 10.884 | 20.508 ± 18.395 | 0,028 |

En el análisis de regresión lineal múltiple por pasos, cuando analizamos por separado ambos grupos de pacientes, encontramos que en el grupo de IRC avanzada la única variable asociada de forma independiente a los niveles de NT-proBNP fue el CCr (r: 0,84, r²: 0,70) y en HD la MVI (r: 0,52; r²: 0,27). En los pacientes de HD no encontramos correlación

entre niveles de NT-proBNP con la presión arterial, presión de pulso, Kt/V residual, Kt/V total, tipo de dializador ni con la GID.

El análisis de medidas repetidas para NT-proBNP, mostró un aumento significativo de sus niveles (p = 0,035) con el tiempo en los 45 pacientes que continuaban en hemodiálisis (fig. 1).

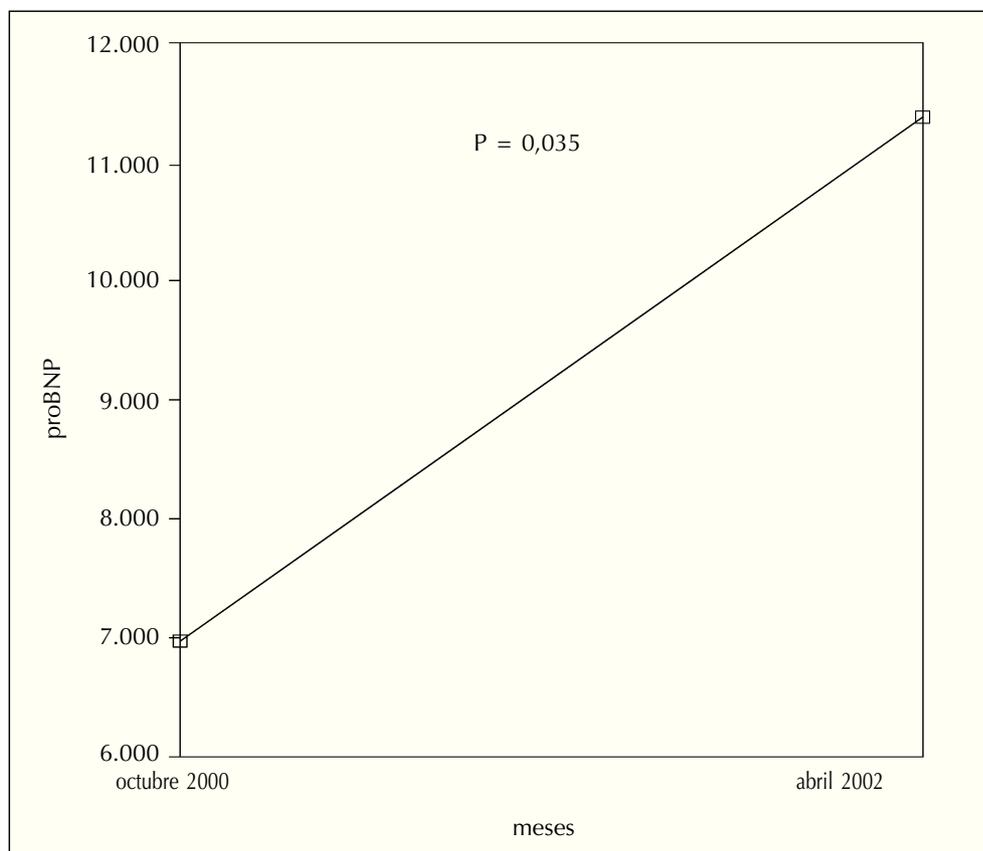


Fig. 1.—Evolución de niveles de NT-proBNP (pg/ml) con el tiempo en diálisis.

DISCUSIÓN

En la IRC, la HVI es uno de los principales condicionantes del riesgo cardiovascular⁷, considerándose prioritario su control y prevención para reducir este riesgo⁸. Recientemente han aparecido nuevos biomarcadores cardíacos. En la población general, el BNP se ha mostrado un buen marcador de HVI^{9,10}. El BNP, es considerado por algunos autores¹¹ un marcador de cardiopatía en diálisis. Según muestran trabajos previos^{4,12}, los pacientes con IRC tienen niveles de BNP más elevados que la población general. Nosotros encontramos que al igual que ocurre con el BNP, los valores de NT-ProBNP en estos pacientes son muy superiores a los controles (de 20 a 100 veces). Las causas para estos niveles tan elevados pueden ser múltiples: por un lado, es una molécula de gran tamaño que puede acumularse en la IRC; por otro lado, en IRC y diálisis a menudo hay sobrecarga de volumen que puede estimular la secreción de BNP por estrés sobre la pared de VI o más a largo plazo por desarrollo de HVI.

En el grupo de pacientes con IRC avanzada encontramos que los niveles de NT-proBNP eran menores que en el grupo de HD, y que el único determinante de dichos niveles es el CCr, y no la MVI, por lo que consideramos que carece de utilidad como marcador cardíaco en la IRC avanzada.

Los niveles de NT-proBNP en el grupo de HD se correlacionan con la MVI, pero no con la función renal residual, indicando con ello que sus niveles están en relación con la sobrecarga crónica de volumen y por ende con el daño cardíaco, pudiendo considerarse por ello como un buen marcador de HVI. Por el contrario, no encontramos asociación con la presión arterial, presión de pulso, Kt/V residual ni total, tipo de dializador empleado, ni con las GID. Esta ausencia de correlación quizá se deba a que los pacientes fueron evaluados en fase estable. Además de ser marcador de hipertrofia cardíaca, el BNP aumenta en situaciones de estrés como la insuficiencia cardíaca. Los niveles elevados de NT-ProBNP podrían explicarse, por un lado por la HVI de base en estos pacientes y por otro como respuesta a una sobrecarga aguda de volumen. En nuestro trabajo no se ha analizado la contribución a estos niveles elevados del daño cardíaco agudo, al tratarse de pacientes en situación de estabilidad clínica, por lo que estos niveles reflejan la HVI. Para ver el grado de contribución a estos niveles elevados de NT-proBNP, de la HVI o del daño cardíaco agudo, sería necesario estudiar el nivel basal de NT-ProBNP (monitorizando con ello la HVI) y anali-

zar sus niveles tras una situación aguda y con su resolución.

En el seguimiento a los dos años, comprobamos que los niveles de NT-proBNP aumentan de forma significativa, lo que presumiblemente guarda relación con la sobrecarga crónica de volumen o la progresión de la HVI. En la práctica clínica en HD, dado que no es posible disponer de ecocardiogramas seriados con la frecuencia deseada, la monitorización del NT-pro-BNP, podría ser de gran ayuda como marcador de HVI.

En conclusión, el NT-proBNP en los pacientes con IRC presenta unos niveles muy superiores a los de la población general. En la IRC avanzada estos niveles sólo se asocian con el CCr, careciendo por ello de utilidad como marcadores de HVI. Por el contrario, en HD, sus niveles se correlacionan con la MVI lo que, unido a su fácil determinación en el laboratorio y a su estabilidad plasmática, permite considerarlos como un buen marcador de HVI en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eknoyan G: On Epidemic cardiovascular disease in patients with chronic renal disease and progressive renal failure: a first step to improve the outcomes. *Am J Kidney Dis* 32: S1-S4. 1998.
2. London GM, Guérin AP, Marchais SJ: Pressure-overload cardiomyopathy in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 8: 179-186, 1999.
3. Zocalli C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripodi G, Parlongo S, Cataliotti A, Cutripi S, Giacone G, Bellanuova I, Cottini E and Malatino LS: Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12: 1508-1515, 2001.
4. Clerico A, Caprioli R, Del R y S and Giannessi D: Clinical relevance of cardiac natriuretic peptides measured by means of competitive and non competitive immunoassay methods in patients with renal failure on chronic hemodialysis. *J Endocrinol Invest* 24: 24-30, 2001.
5. Stein BC, Levin RI: Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 135: 914-923, 1998.
6. Devereux RB, Alonso RD, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Riechek N: Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 57: 450-458, 1986.
7. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 5: 2024-2031, 1995.
8. Levey S: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: Where do we start? *Am J Kidney Disease* 32 (5 Supl. 3): S5-S13, 1998.
9. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, Nakao K, Redfield MM: Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular sys-

M. HERAS

- tolic and diastolic dysfunction and ventricular hipertrophy. *Hypertension* 28: 988-994, 1996.
10. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y, Kangawa K, Matsuo H, Omae T, Matsuoka H: Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 28: 22-30, 1996.
 11. Ariba T, Tachibana K, Togashi K, Hiroe M, Marumo F: Plasma human brain natriuretic peptide in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 44 (Supl. 1): S61-S64, 1995.
 12. Naganuma T, Sugimura K, Wada S, Yasumoto R, Sigimura T, Masuda C, Uchida J, Nakatani T: The prognostic role of brain natriuretic peptides in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 22: 437-444, 2002.