

BNP predictor de mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica terminal

BNP predicts mortality of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease treated

Cleto Álvarez-Aguilar,^a Esmirna Arroyo-Ramírez,^b Anel Gómez-García,^c Alfonso Rafael Alvarez-Paredes,^d Alain R. Rodríguez-Orozco,^e Gonzalo Flores-Guajardo,^f Angélica Rangel-López^g

Introducción: la mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) es alta. En la población con ERC terminal (ERCT) la mortalidad es hasta 20 veces mayor en comparación a la población general. Los péptidos natriuréticos, especialmente el péptido natriurético tipo-B (BNP), han sido estudiados como posibles marcadores de riesgo de mortalidad por ECV. El objetivo de este trabajo es determinar si el BNP actúa como un marcador pronóstico para mortalidad por ECV en pacientes con ERCT.

Métodos: se estudiaron 53 pacientes con ERCT prevalentes en diálisis peritoneal sin evidencia clínica de insuficiencia cardíaca al inicio del estudio. El impacto de las variables se realizó con el modelo de regresión lineal. La probabilidad de sobrevida fue estimada con el análisis de Kaplan-Meier y la diferencia entre grupos con el test de Log-Rank, acorde a los niveles de BNP dividido en tertiles. La asociación de riesgo fue calculada con el análisis proporcional de Cox ajustado.

Resultados: el BNP fuertemente predice la mortalidad por ECV. El modelo de regresión de Cox mostró que el BNP es un predictor de muerte por ECV. Pacientes con niveles altos de BNP tuvieron mayor riesgo de muerte. Varios mecanismos fisiopatológicos no bien definidos están involucrados.

Conclusiones: el BNP predice la mortalidad por ECV en pacientes con ERCT. La medición sérica de este péptido puede ser útil para la estratificación de riesgo en estos pacientes y ajustar el plan terapéutico.

Keywords Palabras clave

Diabetes mellitus, type 2	Diabetes mellitus tipo 2
Cardiovascular diseases	Enfermedades cardiovasculares
Renal insufficiency, chronic	Insuficiencia renal crónica

Antecedentes

La enfermedad renal crónica (ERC) se define por la presencia de daño y pérdida de la función renal, independientemente de su etiología. Por su alta morbilidad y mortalidad, a la ERC terminal (ERCT) se le ha considerado como un problema de salud pública,¹ México no es ajeno a esta situación y su prevalencia y etiología secundaria a la diabetes es semejante a la de los países industrializados.² La enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes con ERC es común y tiene implicaciones importantes, tanto en términos de sufrimiento humano como para la economía de la salud. Se conoce que la mortalidad por ECV en los pacientes con ERCT es hasta 20 veces mayor que en la población general,³ y este incremento en el riesgo cardiovascular se debe, en gran medida, a las alteraciones hemodinámicas y metabólicas propias de la ERC. Factores de riesgo cardiovascular tradicionales como la edad avanzada, la diabetes mellitus, la hipertensión y la dislipidemia, tienen un papel importante en la progresión de la ECV en los pacientes que tienen reducida la tasa de filtración glomerular, especialmente en sus estadios III y IV.⁴ En los pacientes con ERCT, los factores de riesgo no tradicionales, incluyendo la inflamación, el estrés oxidativo, la calcificación vascular, un medio protrombótico y la anemia, parecen conferir un riesgo adicional,⁵ por lo que la enfermedad renal ha sido considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de ECV.⁶

Los biomarcadores son parámetros medibles que proporcionan una evaluación de la función biológica. En clínica, los biomarcadores se han utilizado para

^aHospital General Regional No. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Morelia, Michoacán de Ocampo, México

^bHospital General de Zona con Medicina Familiar No. 12, Instituto Mexicano del Seguro Social, Lázaro Cárdenas, Michoacán de Ocampo, México

^cCentro de Investigación Biomédica de Michoacán, Instituto Mexicano del Seguro Social, Morelia, Michoacán de Ocampo, México

^dFacultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez", Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán de Ocampo, México

^eFacultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez" Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán de Ocampo, México

^fServicio de Ultrasonografía, Hospital Civil "Dr. Miguel Silva", Secretaría de Salud de Michoacán, Morelia, Michoacán de Ocampo, México

^gUnidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Cleto Álvarez Aguilar
Teléfono: (443) 312 2880, extensión 1032
Correo electrónico: calvarez@ yahoo.com.mx

Recibido: 23/03/2017

Aceptado: 30/03/2017

Background: Mortality for cardiovascular disease (CVD) in patients with chronic kidney disease (CKD) is higher. In the end-stage renal disease (ESRD) the mortality is 20 times greater in comparison with general population. Natriuretic peptides, particularly type-B natriuretic peptide (BNP) have been studied as potential markers of risk of cardiovascular (CV) mortality. The aim of this paper is to determine whether BNP acts as a prognostic marker for CV mortality in patients with ESRD.

Methods: We studied 53 patients with ESRD prevalent in peritoneal dialysis without clinical evidence of heart failure at baseline was studied. The impact of variables was performed with linear regression model. The

probability of survival was estimated by Kaplan-Meier analysis and the difference between survivals between groups with log-rank test according the levels of BNP. Adjusted hazard ratios were calculated with Cox proportional hazards analysis.

Results: BNP strongly predicts CVD mortality. The Cox regression model showed that BNP is a predictor of death from CVD. Patients with high levels of BNP were at increased risk of death. Several pathophysiological mechanisms not well defined are involved.

Conclusions: BNP predicts CVD mortality in patients with ESRD. Serum measurement of this peptide can be useful for risk stratification in these patients and adjust treatment.

Abstract

evaluar los procesos funcionales, ayudar a un diagnóstico, determinar la eficacia de un tratamiento y evaluar o predecir el riesgo de un evento adverso.⁷ Existen biomarcadores con valor pronóstico para muerte por ECV en pacientes con ERCT como la proteína C reactiva (PCR),⁸ la interleucina-6,⁹ el factor de necrosis tumoral alfa,¹⁰ y el péptido natriurético tipo-B (BNP).¹¹ El BNP es un miembro del sistema de péptidos natriuréticos liberados principalmente por las células miocárdicas de las aurículas y ventrículos en respuesta a una sobrecarga de volumen o a un aumento en las presiones intracavitarias, tienen propiedades diuréticas y natriuréticas además han sido estudiados como posibles marcadores de mortalidad cardiovascular y general.^{12,13} El BNP se ha propuesto como un biomarcador de insuficiencia cardíaca (IC),¹⁴ pues en varios estudios han encontrado concentraciones elevadas en pacientes con infarto agudo del miocardio,¹⁵ hipertensión arterial,¹⁶ hipertrofia ventricular izquierda (HVI)¹⁷ e insuficiencia renal.¹⁸ Las concentraciones en plasma de péptidos natriuréticos están frecuentemente incrementadas en pacientes con ERCT con diversas modalidades de tratamiento y es atribuido a varios factores, como la sobrecarga de volumen, enfermedad cardíaca concomitante y a una depuración renal disminuida.¹⁹

En el presente estudio, nosotros evaluamos el valor pronóstico de BNP para ECV en los pacientes con ERCT en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA).

Métodos

Pacientes

En un estudio de cohorte prospectivo, de marzo del 2007 a febrero del 2008, fueron incluidos 53 pacientes

(20 hombres y 33 mujeres) con ERCT secundaria a nefropatía diabética prevalentes en DPCA, de entre 6 a 12 meses de inicio y sin evidencia clínica de IC, que acudían regularmente al módulo de diálisis del Hospital General Regional No. 1 (HGR No. 1) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Con el propósito de llevar a cabo el análisis de nuestro estudio, se investigó la sobrevida o muerte de los pacientes hasta diciembre del 2012. La IC fue excluida, basados en ausencia de síntomas y signos clínicos tales como disnea, ingurgitación yugular, crepitaciones bibasales en la auscultación del tórax, hepatomegalia congestiva en la palpación del abdomen, y ausencia de hipertensión venopulmonar o edema intersticial en la radiografía de tórax. Los pacientes conocidos con diagnóstico de IC o que recibían tratamiento para IC fueron excluidos. Al inicio del estudio todos los pacientes tenían un ritmo sinusal. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del HGR No.1 IMSS.

Protocolo

El género, edad, índice de masa corporal (IMC) (peso kg/talla m²), presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) (Mercurial sphyngomanometer American Diagnostic Corporation, USA), tiempo evolución de la diabetes mellitus, hemoglobina (Hb), glucosa, urea, creatinina, tasa de filtración glomerular (TFG) [(ml/min/1.73 metros superficie corporal (MSC)], cinética de depuración renal de urea (K/tV), colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol de alta densidad (c-HDL), colesterol de baja densidad (c-LDL), PCR, albúmina sérica y BNP fueron registrados al inicio del estudio.

La mortalidad cardiovascular fue definida como todas las muertes causadas por eventos cardíacos tales como la insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, muerte súbita, y por evento vascular cerebral.

La Hb se cuantificó en un analizador hematológico Sysmex XE-2100 (Sysmex Corp, Kobe, Japan); la glucosa, urea, creatinina, TFG, CT, TG, c-HDL, c-LDL, albúmina y la PCR sérica por métodos de química seca en equipo automatizado (Vitros 5.1, Ortho Clinical Diagnostics, Johnson-Johnson Company®) y el BNP sérico por el método de ELISA (Phoenix Pharmaceuticals INC. Ca. USA).

Los estudios ecocardiográficos fueron realizados al menos 24 horas después de haber tomado las muestras de sangre con un ecocardiógrafo (SSa-380^a) y un transductor de 3.0 MHz. Todas las mediciones fueron realizadas de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía, por un observador que no conocía los resultados de las mediciones bioquímicas de los pacientes. La masa ventricular izquierda (MVI) fue calculada acorde a la fórmula de Devereux e indexada al peso corporal.²⁰ Se consideró HVI a un índice de MVI > 116 g/m² para el hombre y > 104 g/m² para la mujer. Los valores indicativos de HVI concéntrica o excéntrica fueron establecidos en base a estándares de referencia,²¹ la disfunción sistólica fue definida como una fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (FEVI) < 45%.

Análisis estadístico

Los datos son reportados en medias \pm error estándar (EE) en las variables continuas, mientras que en las variables categóricas los datos son reportados en frecuencias. La normalidad de la distribución de BNP fue estimada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias en las variables continuas fueron realizadas con el análisis de varianza de una vía (ANOVA) seguido de la prueba de Tukey como post-hoc; mientras que las diferencias en las variables categóricas se realizaron con la prueba de Chi cuadrada. Se realizó un modelo de regresión lineal usando una selección de paso a paso; como variables independientes se incluyó la edad, el género, el IMC, la presión arterial, la duración de la diabetes, la Hb, la glucosa, TFG, Kt/V renal, CT, TG, PCR, albúmina BNP, y MVI para establecer las variables que predecían la mortalidad por ECV (variable dependiente). La probabilidad de sobrevivida fue analizada mediante el análisis de Kaplan-Meier y la diferencia entre grupos con el test de Log-Rank, acorde a los niveles de BNP estratificado por tres tertiles (tertil I BNP = 0 a 22.3 ng/dL; tertil II BNP = 22.4 a 56.0 ng/dL, y tertil III BNP = > 56.0 ng/dL). La asociación de riesgo y su intervalo de confianza del 95% fue estimada por la regresión proporcional de Cox ajustada por sexo, patología agregada, años de evolución de la ERC, PCR y albúmina. La correlación de las variables se

hizo con la correlación de Pearson. Todos los cálculos se realizaron en el paquete estadístico SPSS versión 18.0 para Windows. Se consideró significancia estadística a un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Las características demográficas, clínicas y bioquímicas de la población estudiada analizadas por tertiles de BNP se muestran en el cuadro I. En ella se observa que los pacientes con el tertil III fueron diferentes en los valores del Kt/V, PCR y MVI.

Al final del seguimiento del estudio, 21 pacientes tuvieron uno o más eventos cardiovasculares; de ellos, 15 (71.4%) murieron; 6 por IC, 4 por isquemia miocárdica, 2 muerte súbita y 3 por evento vascular cerebral. Los niveles de BNP fueron significativamente más altos en los pacientes que murieron, en comparación a los pacientes que sobreviven (64.7 ± 7.2 frente a 32.1 ± 3.9 ng/dL; $p < 0.0001$) respectivamente. Solo 7 (13.2%) tuvieron disfunción sistólica.

Del total de la población estudiada, 43 pacientes (81.1%) mostraron HVI en el ecocardiograma. La hipertrofia concéntrica fue el patrón más frecuente ($n = 23$; 62.2%), seguida de hipertrofia excéntrica ($n = 10$; 18.9%) y solo 10 pacientes (18.8%) mostraron una geometría del ventrículo izquierdo normal. Los pacientes que sobrevivieron tuvieron una mejor ultrafiltración que aquellos que murieron (Kt/V = 1.6 ± 0.03 frente a 1.2 ± 0.03 ; $p < 0.0001$) respectivamente.

El cuadro II muestra los resultados del análisis de regresión lineal por el método de pasos sucesivos de las variables que significativamente se asociaron con la mortalidad por ECV en los pacientes con ERCT prevalentes en DPCA. BNP correlacionó fuertemente de manera independiente con la mortalidad por ECV (Coef. estandarizado B = 0.505; $p < 0.0001$).

La figura 1 muestra el análisis estratificado en función de las categorías de BNP. Los pacientes con ERCT en DPCA con niveles más altos de BNP (tertil III) tuvieron un incremento significativo en la mortalidad en comparación a las concentraciones de BNP menores (tertil I y II) (Log-Rank = 10.0; $p = 0.006$).

El análisis de regresión de Cox para predicción de mortalidad por ECV en los pacientes con ERCT en DPCA mostró que los pacientes con valores de BNP > 56.0 ng/dL tuvieron un riesgo mayor de mortalidad (Exp. B ajustado = 2.880, IC95% 1.392-5.960; $p = 0.002$), mientras que los pacientes con ERCT en DPCA con niveles de BNP < 22.3 ng/dL, tienen el menor riesgo de mortalidad cardiovascular (Exp. B ajustada = 0.058; IC95% 0.007-0.468, $p = 0.008$). Los resultados se muestran en el cuadro III.

Cuadro I Características demográficas, clínicas y bioquímicas de la población estudiada

Variable	BNP ≤ 22.3 ng/dL n = 20	BNP 22.4 a 56 ng/dL n = 15	BNP > 56 ng/dL n = 18	P
Edad (años)	58 ± 2	59 ± 2	61 ± 2	0.588
Género (M/F)	6/14	5/10	7/11	0.552
IMC (kg/m ²)	25.7 ± 1.0	26.3 ± 1.3	25.3 ± 0.9	0.795
PAS (mm/Hg)	137 ± 4	147 ± 5	149 ± 6	0.192
PAD (mm/Hg)	81 ± 2	85 ± 2	86 ± 3	0.239
Duración de la diabetes (años)	20 ± 1	18 ± 2	18 ± 1	0.633
Hemoglobina (g/dL)	11.3 ± 0.4	10.8 ± 0.5	11.1 ± 0.5	0.747
Glucosa (mg/dL)	138.8 ± 12.8	171.4 ± 18.6	156.3 ± 17.4	0.199
Urea (mg/dL)	128.0 ± 12.8	110.8 ± 11.7	106.7 ± 9.9	0.272
Creatinina (mg/dL)	5.03 ± 0.45	5.25 ± 0.75	5.20 ± 0.80	0.969
TFG (ml/min/1.73 MSC)	11.3 ± 1.0	11.7 ± 1.3	12.9 ± 1.6	0.686
Kt/V	1.6 ± 0.03	1.4 ± 0.04	1.2 ± 0.03	0.002
Colesterol total (mg/dL)	219.5 ± 15.2	192.1 ± 15.0	199.0 ± 11.9	0.360
Triglicéridos (mg/dL)	245.8 ± 22.7	206.0 ± 30.1	198.2 ± 19.7	0.306
c-HDL (mg/dL)	40.7 ± 4.7	52.6 ± 5.6	49.7 ± 4.2	0.206
c-LDL (mg/dL)	116.5 ± 8.2	112.0 ± 14.2	101.8 ± 11.1	0.624
PCR (mg/dL)	6.5 ± 1.3	9.0 ± 1.8	13.5 ± 1.9	0.015
Albúmina (g/dL)	3.4 ± 0.1	3.6 ± 0.1	3.5 ± 0.1	0.685
MVI (g/msc)	117.0 ± 3.7	131.1 ± 5.2	165.9 ± 7.7	< 0.0001

Los datos son expresados en media ± EE, con excepción del género que se reporta en número de sujetos. IMC = índice de masa corporal; PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica; TFG = tasa de filtración glomerular; Kt/V = cinética de la depuración renal de urea; c-HDL = lipoproteínas de alta densidad; c-LDL = lipoproteínas de baja densidad; PCR = proteína C reactiva

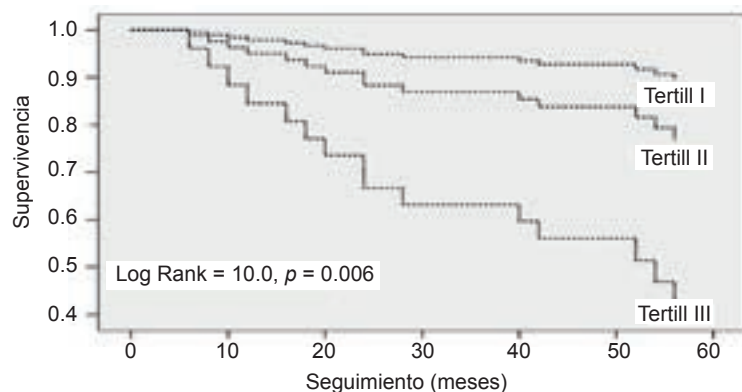
Finalmente el cuadro IV muestra que el BNP tuvo una correlación directa con la MVI ($r = .733$, $p < 0.0001$) y la PCR ($.312$, $p < 0.01$), e inversa con el Kt/V ($r = -.380$, $p < 0.01$), y la Hb ($r = -.287$, $p < 0.05$).

Discusión

En el presente estudio, nosotros estimamos el valor pronóstico de BNP en la mortalidad por ECV en pacientes con ERCT secundaria a diabetes mellitus en tratamiento sustitutivo de la función renal con DPCA. Los niveles aumentados de BNP se asociaron con un incremento significativo en el riesgo de muerte por ECV. Adicionalmente, la MVI y la inflamación también se asociaron con un incremento significativo en el riesgo de muerte por ECV, mientras que los niveles séricos de Hb ≥ 10.0 g/dL, albúmina ≥ 3.5 g/dL y una diálisis adecuada se asocian con una mayor supervivencia.

Estudios previos han sugerido que los niveles en plasma de BNP pueden tener un potencial pronóstico

Figura 1 Curvas de supervivencia riesgo proporcional de Cox para mortalidad cardiovascular. En la cohorte de estudio los pacientes fueron estratificados en tres tertiles acorde a las concentraciones de BNP. Tertil 1, BNP 0 a 22.3 ng/dL; Tertil II, BNP entre 22.4 a 56.0 ng/dL; y Tertil III, BNP > 56.0 ng/dL



en los pacientes con ERCT en tratamiento sustitutivo de la función renal con diversas modalidades de diálisis,^{22,23,24} al menos tres son los mecanismos fisiopatológicos involucrados; el primero, se relaciona con la función renal residual como fue demostrado recientemente en un estudio realizado en población mexicana, en donde se reportan concentraciones mayores de BNP en pacientes anefríticos (TFG <1 mL/min) en comparación a pacientes no anefríticos (TFG >1 mL/min);²⁵ un segundo mecanismo involucra la retención de agua, la sobrecarga de volumen y una presión mayor frecuentemente encontradas en los pacientes con ERCT; estas alteraciones favorecen un aumento de la MVI y son los determinantes fundamentales de la HVI en la población general, y en los pacientes con ERCT;²⁶ el tercer mecanismo involucrado es atribuido a una depuración renal disminuida de BNP, ya que los niveles de BNP están estrechamente relacionados con el deterioro de la función renal.²⁷ Sin embargo, la influencia de la eliminación renal en los niveles séricos de BNP es fraccional e influenciado por otras condiciones concomitantes como la edad, la HVI y la disfunción del ventrículo izquierdo.²⁸ Nuestro estudio

pudo demostrar este hecho, al menos parcialmente, al encontrar una asociación entre los niveles de BNP con la MVI en los pacientes con ERCT en DPCA. Aunque la masa y la función del ventrículo izquierdo han sido considerados factores importantes asociados, existen otros factores relacionados. Recientemente, se ha reportado que los valores en plasma de BNP se relacionan con la presencia y severidad de la ECV en pacientes con ERCT en hemodiálisis crónica;²⁹ ese estudio evaluó la severidad de la ECV mediante la identificación del número de arterias coronarias enfermas y el índice de Gensini, que tiene un valor pronóstico de la enfermedad coronaria. Ambos parámetros correlacionaron con los niveles plasmáticos de BNP en la población estudiada. Por otro lado, factores adicionales como la anemia también se ha relacionado con la disminución de la función renal. Se conoce que la anemia favorece el deterioro de la función renal y tienen un valor pronóstico en la morbilidad y mortalidad por ECV;^{30,31} aunque el mecanismo fisiopatológico no está bien definido, la hipoxia crónica, entre otros mecanismos, se relaciona de manera directa.³² Nuestro estudio, al haber encontrado una correlación

Cuadro II Modelo de regresión lineal de las variables predictoras de mortalidad por ECV en los pacientes con IRCT en DPCA

Variables	Coef. estandarizado B	Valor de p
Variables incluidas		
Hemoglobina (g)	-0.287	0.030
BNP (ng/dL)	0.505	< 0.0001
PCR (mg/dL)	0.320	0.002
Albúmina (g/dL)	-0.289	0.030
MVI (g/msc)	0.395	0.003
Kt/V	-0.657	p < 0.0001
Variables excluidas		
Edad (años)	0.037	0.795
Género (M/F)	-0.202	0.147
IMC (kg/m ²)	-0.103	0.463
PAS (mmHg)	0.186	0.182
PAD (mmHg)	-0.051	0.717
Glucosa (mg/dL)	-0.016	0.908
Urea (mg/dL)	-0.069	0.624
Creatinina (mg/dL)	0.236	0.088
TFG (ml/min/MSc)	0.026	0.857

ECV = enfermedad cardiovascular; BNP = péptido natriurético cerebral; PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica; PCR = proteína C reactiva; MVI = masa ventricular izquierda. Kt/V = cinética de la depuración renal de urea

Cuadro III Modelo de regresión de Cox para riesgo de mortalidad por ECV basados en los niveles de BNP

Modelo	Exp B	IC95%	Valor de p
VARIABLES INCLUIDAS			
Hemoglobina (g)	0.637	0.418-0.970	0.040
BNP \geq 56.0 (ng/dL)	2.880	1.392-5.960	0.002
BNP \leq 22.3 (ng/dL)	0.058	0.007-0.468	0.008
PCR (mg/dL)	1.204	1.069-1.355	0.002
Albúmina (g/dL)	0.378	0.144-0.994	0.040
Kt/V	0.281	0.079-0.998	0.025
MVI (g/msc)	1.030	1.016-1.044	< 0.0001
VARIABLES EXCLUIDAS			
Edad (años)	1.014	0.907-1.134	0.800
Género (M/F)	0.490	0.178-1.352	0.169
IMC (kg/m ²)	0.955	0.818-1.115	0.560
TAS (mmHg)	1.018	0.993-1.043	0.167
TAD (mmHg)	0.996	0.971-1.021	0.735
Glucosa (mg/dL)	0.999	0.993-1.006	0.872
Urea (mg/dL)	0.997	0.986-1.007	0.505
Creatinina (mg/dL)	1.228	1.007-1.496	0.060
TFG (mL/min/MSC)	0.782	0.577-1.060	0.120

BNP = péptido natriurético cerebral; PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica; PCR = proteína C reactiva; Kt/V = cinética de la depuración renal de urea; MVI = masa ventricular izquierda

inversa entre las concentraciones de la Hb con los niveles en plasma de BNP, resalta la importancia de mantener los niveles de Hb por lo menos \geq 10 g/dL; estudios previos ya han demostrado que un manejo óptimo de la anemia reduce la morbilidad y mortalidad por ECV en los pacientes con ERC;³³ nuestros resultados, de manera indirecta, también sugieren que una hipoxia crónica, por sí sola, es otro mecanismo fisiopatológico que desencadena la liberación de BNP en los pacientes con ERCT prevalentes en DPCA.

Finalmente, en todos los pacientes incluidos, la causa de la ERCT fue la nefropatía diabética; sin embargo, ni la diabetes, ni las características antropométricas tuvieron un efecto en los niveles de BNP. Estudios previos realizados tampoco han encontrado diferencias en los niveles de BNP entre pacientes diabéticos y no diabéticos,³⁴ aunque los resultados son contradictorios. Otros estudios han reportado que la obesidad se relaciona con niveles bajos de BNP.³⁵

La HVI es una de las complicaciones cardiovasculares más frecuentes y es un poderoso predictor de mortalidad en pacientes con ERCT.³⁶ Acorde a un estudio de corte transversal en pacientes incidentes en

diálisis, la prevalencia de HVI fue del 75%.³⁷ Nuestro estudio mostró HVI en sus diversas modalidades en el 81.1% de los pacientes estudiados. Varios factores son responsables para la HVI en los pacientes con ERCT. La hipertensión,³⁸ la desnutrición,³⁹ la inflamación,⁴⁰ y la expansión crónica de volumen,⁴¹ resultan en un estado de sobrecarga de presión y de volumen asociados inicialmente con dilatación ventricular y finalmente con hipertrofia concéntrica o excéntrica del ventrículo izquierdo, sobre todo en pacientes con diálisis peritoneal crónica. Trabajos previos ya han reportado mayor hipertrofia y dilatación en pacientes tratados con diálisis peritoneal con historia de sobrecarga de volumen, siendo identificados estos como factores de riesgo asociados para mortalidad por ECV.⁴² En este estudio, además de BNP, la MVI y la inflamación fueron los factores de riesgo que se asociaron con la mortalidad por ECV en los pacientes con ERCT prevalentes en DPCA, mientras que un estado nutricional y diálisis adecuadas se asocian con mayor supervivencia. Estos resultados resaltan la importancia que tiene la desnutrición, la inflamación y la sobrecarga de volumen extracelular como factores de

Cuadro IV Correlación bivariada de las variables que resultaron significativas con las concentraciones de BNP

Variables	BNP	MVI	Kt/V	Albúmina	PCR	Hb
BNP	1					
MVI	.733***	1				
Kt/V	-.380*	-.321*	1			
Albúmina	-.218	-.225	.173	1		
PCR	.459*	.412**	-.390*	-.166	1	
Hb	-.287*	-.367**	.159	.247	-.282*	1

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.0001$

BNP = péptido natriurético cerebral; MVI = masa ventricular izquierda; Kt/V = cinética de la depuración renal de urea; PCR = proteína C reactiva; Hb = hemoglobina

riesgo no tradicionales en predisponer a los pacientes con ERCT a un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por ECV. Estos resultados ya fueron confirmados previamente por nosotros en un estudio de pacientes con ERCT en tratamiento sustitutivo de la función renal en hemodiálisis.⁴³

Algunas limitaciones deben ser consideradas en la interpretación de nuestros resultados. Una primera limitación incluye el número pequeño de pacientes seleccionados, aunque la muestra fue rigurosamente seleccionada de los pacientes que acudían regularmente al módulo de diálisis del hospital, todos con daño renal secundario a la diabetes, que recibían tratamiento antihipertensivo con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y sin signos o síntomas clínicos de IC manifiesta, es tentador especular que las elevaciones de BNP podrían ser signos tempranos de manifestaciones encubiertas de problemas del ventrículo izquierdo, como son la hipertrofia y la disfunción.

Una segunda limitación es que en nuestro estudio solo medimos la forma activa de BNP. Varios estudios han demostrado que tanto las formas activas como las proactivas son igualmente útiles.^{44,45}

Una tercera limitación puede ser el que el diagnóstico de exclusión de IC fue basado en datos clínicos por lo que esta práctica podría llevar a la inclusión de pacientes con IC subclínica.

Conclusión

En este estudio, encontramos que el BNP predice la mortalidad por ECV en pacientes con ERCT en DPCA. Varios mecanismos fisiopatológicos no bien definidos están involucrados. En los pacientes con ERCT, el BNP puede ser utilizado como un biomarcador para facilitar el diagnóstico, estimar el riesgo, determinar la eficacia del tratamiento o para que un tratamiento determinado pueda ser dirigido a reducir el riesgo de muerte por enfermedades relacionadas con el deterioro de la función cardíaca.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives - A position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007;72:247-59.
2. Amato D, Álvarez-Aguilar C, Castañeda-Limones R, Rodríguez E, Ávila-Díaz M, Arreola F et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int.* 2005;(Suppl):97:S11-S17.
3. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What to we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:853-906.
4. Kundhal K, Lok CE. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2005;101:47-52.
5. Kendrick J, Chonchol MB. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol.*

- 2008;4:672-81.
6. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Hypertension*. 2003;42:1050-6.
 7. Valocikova I, Kristofova B, Valocik G. Cardiac Biomarkers and chronic kidney disease. *Bratisl Lek Listy*. 2008;109:341-4.
 8. Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link?. *Kidney Int*. 2001;59:407-14.
 9. Liu Y, Berthier-Schaad Y, Fallin MD, Fink NE, Tracy RP, Klag MJ et al. IL haplotypes, inflammation, and risk for cardiovascular disease in a multiethnic dialysis cohort. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(3):863-70.
 10. Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(Suppl 1):S83-S88.
 11. Joffy S, Rossner MH. Natriuretic peptides in ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:1-10.
 12. Cardarelli R, Lumicao TG. B-type natriuretic peptide: A review of its diagnostic, prognostic, and therapeutic monitoring value in heart failure for primary care physicians. *J Am Board Fam Pract*. 2003;16:327-33.
 13. Winkler K, Wanner Ch, Dreschler Ch, Lilienthal J, März W, Krane V. Change in N-terminal-pro-B-type-natriuretic-peptide and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction, and all-cause mortality in diabetic patients. *European Heart Journal*. 2008;29:2092-9.
 14. Jiménez-Navarro M, Jiménez DJ, Otero RM, Minguell RE, Cubero SJ, Bonet AL et al. Utilidad de los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardiaca. *Med Clin*. 2008;130:591-6.
 15. Mukoyama M, Nakao K, Obata K, Jougasaki M, Yoshimura M, Morita E et al. Augmented secretion brain natriuretic paptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991;180:431-6.
 16. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Murakawa K, Yasunari K-I, Akioka K et al. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med*. 1992;92:29-34.
 17. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y et al. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension*. 1996;28:22-30.
 18. Cataliotti A, Malatino LS, Jaugasaki M, Zoccali C, Castellino P, Giocone G 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 Clinic Proc*. 2001;76:1111-9.
 19. Baubek N, Akay H, Altay M, Uz E, Turgut F, Uyar ME et al. Serum BNP concentration and left ventricular mass in CAPD and automated peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2007;27:663-8.
 20. Devereux RB, Alonso DR, Lutas M, Gottlieb GJ, Sachs I, Reicheck N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986;57:450-8.
 21. Ganau A, Saba PS, Roman MJ, de Simone G, Realdi G, Devereux RB. Ageing induces left ventricular remodeling in normotensive subjects. *J Hypertens*. 1995;13:1818-22.
 22. Zoccali C, Mallanaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A et al. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:1508-1515.
 23. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasali M, Zoccali C, Castellino P, Giocone G et al. Circulating natriuretic peptide concentration in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker of ventricular remodeling. *Mayo Clinic Proc*. 2001;76:1111-1119.
 24. Madsen LH, Ladefoged S, Corell P, Schou M, Hildebrandt PR, Atar D. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int*. 2007;71:548-54.
 25. Paniagua R, Amato D, Mujais S, Vonesh E, Ramos A, Correa-Rotter R et al. Predictive value of brain natriuretic peptides in patients on peritoneal dialysis: Results from the ADEMEX trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:407-15.
 26. London GM, Guerin AP, Marchais SJ. Pathophysiology of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Blood Purif*. 1994;12:277-83.
 27. De Filippi C, Van Kimmenade RR, Pinto YM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease. *Am J Cardiol*. 2008;101:82-88.
 28. Austin WJ, Bhalia V, Hernandez-Arce I, Isakson SR, Boede J, Clopton P et al. Correlation and prognostic utility of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal fragment in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Pathol*. 2006;126:506-12.
 29. Niizuma S, Iwanaga Y, Yahata T, Goto Y, Kita T, Miyazaki S et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels reflect the presence and severity of stable coronary artery disease in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:597-603.
 30. Toto RD. Anemia of chronic disease: Past, present, and future. *Kidney Int*. 2003;64 (Suppl 87):S20-S23.
 31. Mehdi U, Toto RD. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease. *Diabetes Care*. 2009;32:1320-1326.
 32. Fine LG, Norman JT. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases:from hypothesis to novel therapeutics. *Kidney Int*. 2008;74:867-872.
 33. Rao M, Pereira BJJ. Optimal anemia management reduces cardiovascular morbidity, mortality and costs in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;68:1432-1438.
 34. Schleiffer T, Nagel D, Franz H, Falk M, Valentiner I, Wildburg G et al. Endothelin and atrial natriuretic peptide in non-insulin dependent diabetic versus nondiabetic patients on chronic hemodialysis. *Ren Fail*. 1994;16:747-58.
 35. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ,

- Leip EP, Wilson PW *et al.* Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004;109:594-600.
36. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Lui SF, Li PK *et al.* Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2186-94.
 37. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC *et al.* Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int*. 1995;47:186-92.
 38. López EG, Carrero JJ, Sullivan ME, Lindholm B, Stenvinkel P. Risk factors for cardiovascular disease in patients undergoing peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2005;27(Suppl 2):S205-S209.
 39. Mook KH, Song IS, Yang WS, Shin YT, Kin SB, Song JK *et al.* Hypoalbuminemia as a risk factor for progressive left-ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2000;20:396-401.
 40. Wang AY. Prognostic value of C-reactive protein for heart disease in dialysis patients. *Curr Opin Investig Drugs*. 2005;6:879-86.
 41. Enia G, Mallamaci F, Benedetto FA, Panuccio V, Parlongo S, Cutrupi S *et al.* Long-term CAPD patients are volume expanded and display more severe left ventricular hypertrophy than haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1459-64.
 42. Wang AY, Sanderson J, Sea MM, Wang M, Lam CW, Li PK *et al.* Important factors other than dialysis adequacy associated with inadequate dietary protein and energy intakes in patients receiving maintenance peritoneal dialysis. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:834-41.
 43. Álvarez-Aguilar C, Lara-Romero D, Piñón-Escobedo J, Gómez-García A, Álvarez-Paredes AR. Intima-media thickness is associated with non-traditional risk factors and ischemic heart disease in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2012;16:104-106.
 44. Sun L, Sun Y, Zhao X, Xu C, Chen D, Li L *et al.* Predictive role of BNP and NT-pro-BNP in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract*. 2008;110:178-184.
 45. Svensson M, Gorst-Rasmussen A, Schmidt EB, Jorgensen KA, Christeensen JH. NT-pro-BNP is an independent predictor of mortality in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol*. 2009;71:380-386.