

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE QUÍMICA

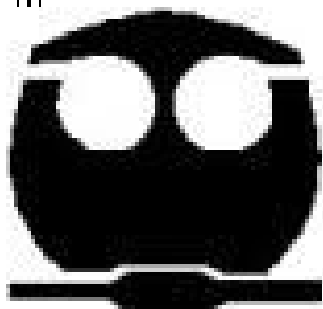
TESIS

“RELACIÓN ENTRE EL FACTOR NATRIURÉTICO,
COMPOSICIÓN CORPORAL Y FUNCIÓN VENTRICULAR
EN PACIENTES EN TRATAMIENTO DE DIÁLISIS
PERITONEAL CONTINÚA AMBULATORIA (DPCA)”.

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA PRESENTA:

OSORIO YÁÑEZ CITLALLI



MÉXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

Presidente Graciela Evangelina Nava Díaz
Vocal Marco Antonio Cerbon Cervantes
Secretario Marcela Ávila Díaz
1er. Suplente Martha Patricia Neri Páez
2º. Suplente Aurora Lara Núñez

Sitio donde se desarrolló el tema:

Unidad de Investigación en Enfermedades Nefrológicas del Centro
Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

Asesora de Tesis: Ávila Díaz Marcela

Alumna: Osorio Yáñez Citlalli

El presente trabajo se realizó en la Unidad de Investigación en Enfermedades Nefrológicas del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. El cual fue financiado por el Fondo de Fomento a la Investigación (FOFOI). No 2005/23/585.

DEDICATORIA

*A mi Tía Yolanda[†] por ser un ejemplo de fortaleza y de vida,
Te quiero gracias por todo.*

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme llegar a la culminación de esta etapa de mi vida.

A mis Padres, Alejandra y Víctor por ser mi motor, por el apoyo incondicional, el consejo, dedicación, en fin por tanto amor.

A mis hermanos Víctor y Cuauhtémoc por tantos gratos momentos, por la compañía, amor y paciencia para conmigo.

A Isis, Camila y Emiliano mi nueva familia

A mis abuelos Isabel, Margarito y papa Layo por darme a mis padres y quererme tanto.

A mis tíos Yolanda, Lupita, Carmen, Fernando, Juan Carlos, Blanca, Elena y Armando por el cariño, consejo, ayuda y apapachos que me han brindado.

A mi prima Blanca por ser como la hermana que nunca tuve, te quiero mounstro.

A mi primo Miguel, Daniel, Arturo, Paco, Marco, Dulce, Adrián, Karla, Ricardo y Pablo gracias.

A mis amigos de la Prepa 3 con los que he compartido inolvidables momentos: Karis, Marco, Papaqui, Edgar, Cedillo, Isela, Carlos.

A mis amigos de la Fac: Ivonne, Jacque, Lupis, Gaby, Efra, Josué, Richy, Angel, Kadiya, Alex, Fer, Dafne, por la amistad y apoyo brindado durante la carrera, y en general a todos mis compañeros.

A Alejandro por estar a mi lado cuatro años que nunca olvidare.

A Jhonatan por ser mi amigo, confidente, un tiempo novio y consejero, por estar conmigo en las buenas y en las difíciles.

A Chowell por ser ese amigo incondicional, por aguantarme tanto, te quiero.

A Jorge por ser ese ser que me hace soñar y se que todo puede hacerse realidad, con el cual quiero compartir mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México

A mis Maestros.

A la Unidad de Investigación en Enfermedades Nefrológicas del Hospital de Especialidades de CMNS XXI del IMSS.

A Marcela y al Dr. Paniagua por la oportunidad, el apoyo y la paciencia durante mi estancia de Servicio Social y Tesis.

A Carmelita, Ernesto, Mary, Lupita, Daniel, Martha, Alex, Carmen, Sony, Angy, Dr. Gallardo por toda la ayuda incondicional, consejo, amistad y por creer en mí.

ÍNDICE

DEDICATORIA	I
AGRADECIMIENTOS	II
ÍNDICE	IV
1. ANTECEDENTES	
1.1 Enfermedad Renal Crónica: Prevalencia	1
1.2 Insuficiencia Renal Crónica	2
1.3 Insuficiencia Renal Crónica y Enfermedad Cardiovascular	4
1.4 Alteraciones Cardiovasculares en la IRC	5
1.4.1 Cardiopatía Isquémica	5
1.4.2 Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo	6
1.4.3 Insuficiencia Cardíaca	7
1.4.4 Disfunción sistólica y diastólica	7
1.5 Hipertensión	7
1.6 Sobrecarga de volumen.	9
1.7 FAMILIA DE PEPTIDOS NATRIURETICOS	10
1.7.1 Relación entre el SRAA y la familia de péptidos natriuréticos	14
1.7.2 Péptido Natriurético Cerebral (BNP)	16
1.7.3 Niveles de BNP en pacientes con Enfermedad Renal	20
1.7.4 Utilidad Diagnóstica y Pronóstica en la Enfermedad Cardiovascular	21
1.7.5 Ventajas del NT-proBNP sobre el BNP en el diagnóstico	23
1.7.6 Técnicas para determinar NT-proBNP y BNP	23
1.7.7 BNP y composición corporal	24
1.7.8 Composición corporal en sujetos sanos y en pacientes con IRC	24
1.8 IMPEDANCIA BIOELECTRICA (BIA)	27
1.9 ECOCARDIOGRAMA	28
1.10 PROTEÍNA C-REACTIVA	29
1.11 Relación entre enfermedad cardiovascular e inflamación	30
2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	32
2.2 OBJETIVO GENERAL	33
2.3 OBJETIVOS PARTICULARES	33
2.4 HIPÓTESIS	34
3. METODOLOGÍA	
3.1 Pacientes, Criterios de Inclusión y no Inclusión	35
3.2 Medición de la Composición Corporal	36
3.3 Ecocardiograma	42
3.4 Péptido Natriurético tipo B	43
3.5 Proteína C-Reactiva	45
3.6 Definición de variables	46
	IV

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	49
5. RESULTADOS	49
6. DISCUSIÓN	61
7. CONCLUSIONES	66
8. BIBLIOGRAFIA	67
9. ANEXOS	73

Palabras clave:

Péptido Natriurético tipo B (BNP), Familia de Péptidos Natriuréticos, Insuficiencia Renal Crónica (IRC), Hipertrofia Ventricular Izquierda, Composición Corporal, Proteína C-Reactiva (PCR), Impedancia Bioelectrica.

1. ANTECEDENTES

1.1. Enfermedad Renal Crónica: Prevalencia.

La enfermedad renal crónica es un grave problema de salud pública en todo el mundo y en México por su elevada mortalidad, y altos costos. Por un lado la prevalencia como la incidencia han aumentado en forma lenta pero progresiva en todo el mundo durante los últimos años. Por otro lado, su frecuencia es mucho más alta en los grupos de edad mayores de 65 años, lo que hace el problema aún más grave ya que la edad de las poblaciones y la esperanza de vida en muchos de los países del mundo, entre ellos México, están aumentando. En la Unión Europea las cifras de enfermos renales oscilan entre 600 y 800 ppmh (1).

De acuerdo al registro nacional de enfermos renales en Estados Unidos United States Renal Data System (USRDS) se sabe que la prevalencia de enfermos en tratamiento para Insuficiencia Renal Crónica en Estados Unidos es superior a los 1 100 pacientes por millón de habitante (ppmh), y se espera que para el año 2015 la prevalencia aumente un 70% (2, 3). Considerando la tendencia demográfica se ha proyectado que en el año 2030, habrá aproximadamente 2,2 millones de pacientes que requerirán diálisis o transplante (2).

En México se cuenta con escasos datos epidemiológicos los cuales proceden de una encuesta transversal realizada en el IMSS durante el año de 1992, en la que se estimó una prevalencia de 200 ppmh (4), cabe mencionar que la tasa de prevalencia está subestimada ya que posteriormente se hizo otro estudio y se encontró una prevalencia de pacientes como 1142 ppmh (5). Se ha reportado que alrededor del (40-50) % de los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica se mueren por enfermedad cardiovascular (6, 7). Como se aprecia es necesario la investigación en nuevas estrategias de tratamiento y diagnóstico para evitar tan alta mortalidad.

1.2. Insuficiencia Renal Crónica (IRC)

De acuerdo a las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) establecidas por las National Kidney Foundation, se emplea el término de insuficiencia renal crónica para referirse a todo el espectro de enfermedades que ocurren luego del inicio del daño renal; la severidad de este síndrome está representado en varias etapas que se extiende desde el daño renal con función conservada (fase 1) hasta insuficiencia renal que requiere tratamiento de sustitución renal (fase 5), considerando como indicador de la función renal a la tasa de filtración glomerular (TFG) (Tabla 1) (8).

TABLA 1
Fases de la insuficiencia renal crónica

Fase	Descripción	TFG (ml/min/1.73m ²)
1	Daño renal con TFG normal o elevado	≥90
2	Daño renal con disminución leve de la TFG	60-89
3	Disminución moderada de la TFG	30-59
4	Disminución severa de la TFG	15-29
5	Insuficiencia Renal	<15 o diálisis

National Kidney Foundation 2002.

Se establece el diagnóstico de IRC como la presencia de un daño renal con una duración mayor o igual a 3 meses, definido por anomalías estructurales o funcionales del riñón, con TFG <60ml/min/1.73m², manifestado por:

*Anormalidades anatomo o histopatológicas.

*Marcadores de daño renal, incluyendo anormalidades sanguíneas u orinarias (albuminuria), o anormalidades de exámenes imagenológicos.

Este síndrome es caracterizado por la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG), la retención de catabólitos nitrogenados y agua en el espacio extracelular, así como por la perturbación de la homeostasis electrolítica y ácido-básica. En este trastorno suele haber destrucción progresiva e irreversible de la masa de nefronas, lo que a su vez condiciona que las nefronas sobrevivientes se hipertrofien y aumenten su funcionamiento. La hipertrofia compensadora se debe a una hiperfiltración adaptativa mediada por aumento de la presión capilar glomerular y del flujo sanguíneo hacia los glomérulos sobrevivientes. Estas adaptaciones a la postre resultan mas dañinas que benéficas ya que predisponen a los glomérulos residuales a desarrollar esclerosis (5).

En la actualidad las causas más frecuentes de IRC en Estados Unidos son: la *Diabetes mellitus*, con 31.8% de los casos y la hipertensión arterial con 21.8%, se desconoce la causa en 12.2% de los pacientes; el porcentaje restante corresponde a glomerulonefritis y nefritis tubulointersticiales tanto infecciosas como obstructivas (2).

En México, en una encuesta aplicada en 24 hospitales de todo el país (21 de ellos pertenecientes al IMSS), la nefropatía diabética ocupó el primer lugar (41.1%) seguida por la hipertensión arterial (11%) y glomerulonefritis (6.2%). En 25.8% de los casos la causa fue desconocida (5).

El riñón es uno de los órganos que se puede sustituir artificialmente, existen tres tratamientos de terapia sustitutiva renal: la diálisis peritoneal, la hemodiálisis y el trasplante.

La diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) es un procedimiento de depuración extrarrenal, que consiste en la infusión dentro de la cavidad peritoneal de un fluido apirógeno y estéril, compuesto por un agente osmótico, donde permanece un tiempo variable y tiene lugar un intercambio de solutos y pérdida de agua, que serán drenados posteriormente de la cavidad (9).

Las cifras de los pacientes que reciben diálisis peritoneal es muy variable de un país a otro, de tal modo que, mientras países como Japón solo tienen un 5% de los pacientes, en otros como Reino Unido, la prevalencia de diálisis peritoneal esta alrededor del 46% y en México, llega a ser hasta un 93% (10, 11). En Europa, la prevalencia es de 11.4% similar a la de Estados Unidos, que es de 11.8% (12, 13).

1.3. Insuficiencia Renal Crónica y Enfermedad Cardiovascular.

De acuerdo al registro EDTA (European Renal Association) las principales causas de muerte en pacientes que recibían terapia renal sustitutiva (TRS) en 1992 ya sea, hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) fueron: cardiaca 37%, vascular 15% e infección 12%; se encontró que la distribución de estas causas no cambiaron substancialmente en la década pasada (6).

La sobrevivencia a 5 años de un hombre mayor de 64 años que inicia el tratamiento de diálisis es peor que la de un hombre con cáncer de próstata o cáncer de colon, de igual forma en el caso de la mujer con cáncer de mama o de colon (14).

De acuerdo al Centro de Información Renal de Estados Unidos, pacientes en DPCA tienen 19% más alta mortalidad que aquellos que reciben tratamiento de hemodiálisis, este porcentaje se incrementa en pacientes diabéticos de cualquier edad y en pacientes mayores de 55 años (2).

Diversos estudios prospectivos y retrospectivos sugieren que en pacientes de diálisis peritoneal continua ambulatoria, la causa más común de muerte por mucho son las enfermedades cardiovasculares (6).

1.4.Alteraciones cardiovasculares en la IRC

Las alteraciones cardiovasculares se pueden dividir en tres categorías: isquemia coronaria (IC), hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) y la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) todas ellas son mas frecuentes en la IRC que en la población en general (Tabla 2) (15).

TABLA 2

Alteraciones cardiovasculares en la IRC

Grupo	Enfermedad isquémica %	Hipertrofia VI	Insuficiencia CC
Población general	5-12	20	5
IRC		25-50	
Hemodiálisis	40	75	40
Diálisis peritoneal	40	75	40
Transplante Renal	15	50	

Journal American Soc Nephrol

1.4.1. Cardiopatía isquémica

Se conoce como la presencia de angor y las alteraciones electrocardiográficas son frecuentes y se pueden encontrar zonas de hipoperfusión (16).

1.4.2. Hipertrofia del ventrículo izquierdo.

La estructura y función ventricular izquierda se altera como resultado del aumento del volumen y presión ventricular izquierda, y con la muerte del miocito.

El aumento de la presión ventricular izquierda como resultado de la hipertensión, causa hipertrofia ventricular izquierda concéntrica (HVI), con incremento en el espesor de los miocitos (provoca engrosamiento de la pared ventricular) y con ligero cambio en el volumen ventricular izquierdo (VI), sin aumento del diámetro de la cavidad. También se ha denominado hipertrofia sin dilatación.

El aumento de volumen VI como resultado del incremento en sales, agua y anemia, causa hipertrofia ventricular izquierda excéntrica, con incremento en la longitud de los miocitos e incremento en el volumen VI, hay un aumento proporcional normal del espesor de la pared cardíaca y el diámetro. Inicialmente ambos tipos de hipertrofia son beneficiosas ya que mantienen estable la tensión de las paredes ventriculares. Sin embargo, la hipertrofia eventualmente llega a ser no adaptativa, y es perjudicial por: la muerte del miocito (resultado de la continua sobrecarga ventricular izquierda), el decremento en la densidad capilar, incremento en la fibrosis miocárdica, disfunción diastólica, y anomalías de conducción del VI (14).

La muerte del miocito induce dilatación del VI con hipertrofia del VI compensatoria y eventualmente disfunción sistólica. Aunado a la continua sobrecarga del VI, la muerte del miocito puede ser inducida también por la disminución en la perfusión de los vasos coronarios pequeños y largos, malnutrición, y otros factores asociados con la uremia severa (14).

La presencia de enfermedad isquémica cardíaca y falla cardíaca en pacientes que inician el tratamiento de diálisis predicen una muerte temprana (14).

1.4.3. Insuficiencia Cardíaca.

La insuficiencia cardíaca se define como un síndrome clínico complejo que se inicia a partir de un proceso de disfunción ventricular (aguda o crónica) en el que el corazón no puede bombear sangre suficiente para cubrir las necesidades metabólicas del cuerpo a presiones de llenado normales, siempre que el retorno venoso al corazón sea normal. La disfunción sistólica ventricular se caracteriza por una pérdida de fuerza contráctil del miocardio, acompañada por las compensaciones de una hipertrofia y/o dilatación ventricular (remodelado ventricular) (17).

1.4.4. Disfunción sistólica y diastólica

La disfunción sistólica describe un ventrículo grande y dilatado cuyo gasto está limitado por la eyección alterada, mientras que la disfunción diastólica se refiere a una pequeña cavidad ventricular engrosada, en la que el llenado está limitado. Es conveniente reservar el término disfunción sistólica para un ventrículo dilatado, muchas veces hipertrofiado excéntricamente, y disfunción diastólica para un ventrículo de pared grueso, hipertrofiado concéntricamente, con una cavidad normal o pequeña que aclara las importantes diferencias arquitectónicas entre estas dos cavidades (18).

Algunos de los factores contribuyentes a la enfermedad cardiovascular tanto en pacientes urémicos como no urémicos son los siguientes:

1.5. Hipertensión

La hipertensión es un padecimiento común en pacientes que inician el tratamiento dialítico e indudablemente contribuye al desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Su prevalencia va del 50-90% y tiene un efecto lineal sobre la mortalidad (19).

La hipertensión es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en pacientes en diálisis, un aumento de 10 mmHg en la presión arterial media fue asociado con un incremento en el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y dilatación ventricular (VI) en un 48%, insuficiencia cardiaca 44%, y enfermedad cardiaca isquémica en un 39%, mientras que una presión arterial media (PAM) ≤ 98 mmHg minimiza la frecuencia y progresión de HVI en pacientes sin falla cardiaca (20).

La hipertensión es el principal factor de riesgo para desarrollar HVI en pacientes en diálisis seguidos por la edad y la anemia. Hay ahora una clara evidencia que el control de la hipertensión tiene un efecto benéfico sobre la hipertrofia ventricular izquierda.

En estos pacientes que padecen hipertensión la sobrecarga de presión genera aumento de la tensión sistólica (dimensiones de la cavidad ventricular anormales, espesor anormal de las paredes) e hipertrofia miocárdica. La presión arterial "normal" en la población en general con el mínimo de riesgo cardiovascular se considera menor a 140/90 mmHg (20).

Patofisiología de la hipertensión en pacientes renales.

La retención de fluidos y sodio son por mucho los principales factores responsables de la hipertensión en pacientes de diálisis.

Desde el punto de vista hemodinámico, un aumento de volumen corporal conlleva a un aumento en la presión sanguínea solo cuando el tono vascular no es compensado por el exceso de volumen es decir cuando la autorregulación fisiológica no ocurre. La falta de una respuesta vasodilatadora a la hipervolemia en pacientes en diálisis podría depender de un exceso de factores vasoconstrictores o de un déficit en factores vasodilatadores (20).

1.6. Sobrecarga de volumen

Una de las primeras consecuencias de la falla renal es la incapacidad para controlar el volumen extracelular mediante la excreción adecuada de sodio. Esto repercute en la presión arterial y en el ventrículo izquierdo.

Es plausible que la enfermedad renal crónica agrave la falla cardíaca y viceversa convirtiéndose en un círculo vicioso, que acelera la fibrosis renal y cardíaca (21).

Debido a que las principales causas de mortalidad y morbilidad en los pacientes que padecen IRC son las enfermedades cardiovasculares es necesario contrarrestar estos padecimientos de diversas maneras: con el mantenimiento del balance de fluidos, control de la presión sanguínea, remoción de cantidades adecuadas de solutos, con el restablecimiento del balance electrolítico y ácido básico, además es necesario diagnosticar en estos pacientes marcadores bioquímicos tempranos de daño cardíaco como son los péptidos natriuréticos, para prevenir eventos cardiovasculares adversos (6).

1.7. FAMILIA DE PEPTIDOS NATRIURETICOS

Péptido natriurético atrial (ANP), péptido natriurético cerebral (BNP), péptido natriurético tipo C (CNP) son miembros de una familia de hormonas secretadas desde las aurículas, el ventrículo y células del endotelio vascular (22, 23). Dentro de esta familia también se encuentran el péptido natriurético tipo D. En la tabla 3 se muestra esta clasificación (24).

TABLA 3.
Péptidos involucrados en la regulación del volumen corporal

Péptido	Sitio de producción	Estimulo	Acciones
ANP (28aa)	Aurículas cardíacas Menor concentración en ventrículos y riñones	Tensión y distensión de los cardiomiocitos atriales por aumento del volumen intravascular. Angiotensina II, endotelina-1, arginina-vasopresina glucocorticoides.	natriuréticas, diuréticas, hipotensoras vasodilatadoras. Reducción del volumen plasmático. Inhibe la actividad del Sistema Nervioso Simpático (SNS)
BNP (32aa)	Ventrículo cardíaco	Distensión de la pared ventricular	Lo mismo que el ANP
CNP (53aa)	Corazón, cerebro, riñón, vasculatura, células endoteliales expuestas a citocinas	Aumento de la tensión, TNF-α, TGF-β, IL- 1	Actúa de manera paracrina como vasodilatador, inhibe el apetito de sal y la sed, inhibe la secreción de vasopresina y de corticotropina posible papel como neurotransmisor del SNC.

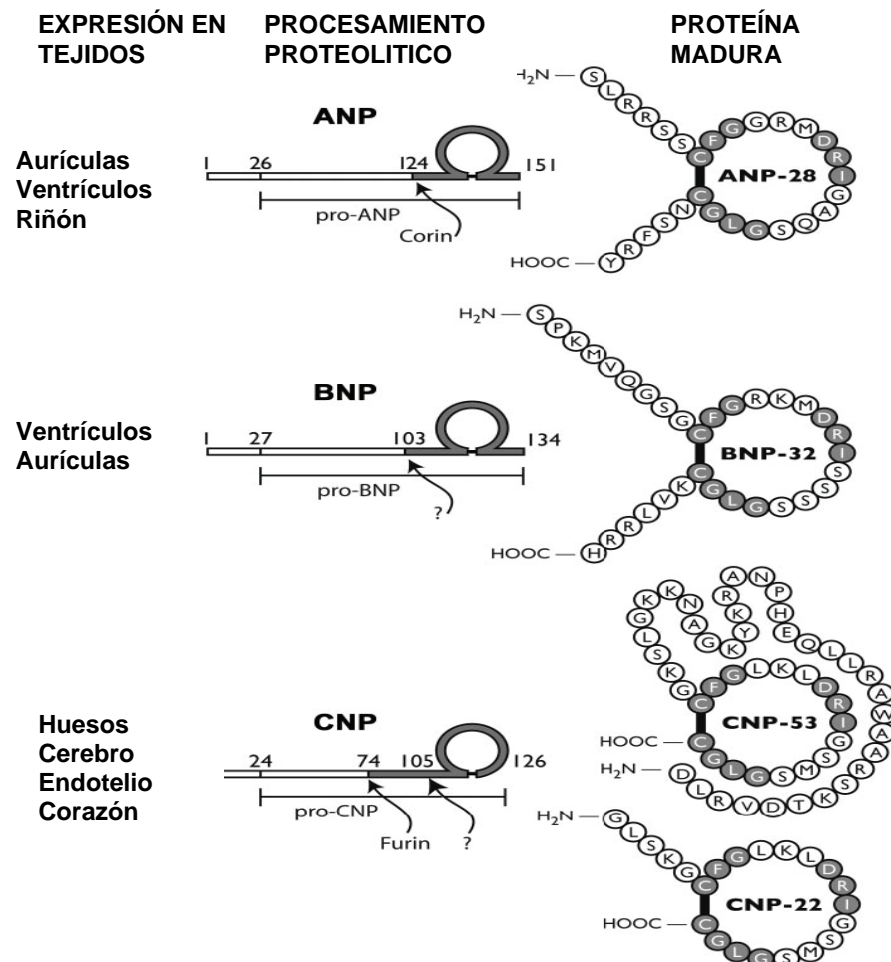
American Journal of Kidney Disease

La familia de péptidos natriuréticos comparten una estructura anillar en común de 17 aminoácidos formado por la unión de un puente disulfuro entre dos cisteínas, el cual forma parte esencial de su actividad biológica (24).

En la figura 1 se muestra la expresión, el procesamiento y la estructura de la familia de péptidos natriuréticos. ANP, BNP, CNP se expresan en los tejidos indicados como prohormonas. Las secuencias señal son cortadas para formar pro-ANP, -BNP y -CNP, los péptidos son procesados posteriormente proteolíticamente hacia las formas maduras, ANP es cortado por corina, la enzima responsable del corte de BNP no ha sido identificada, pro-CNP es cortada por furina (Figura 1) (25).

FIGURA 1

Expresión, Procesamiento y Estructura de la familia de péptidos natriuréticos.



La familia de péptidos natriuréticos juegan un complejo papel en la homeostasis del volumen corporal, el tono vascular, el intercambio de sodio, y la regulación de la presión sanguínea; la síntesis y liberación de estos péptidos son estimuladas por aumento de la presión sanguínea, así como por el incremento del volumen extracelular y del balance de sodio; provocando un espectro de efectos diuréticos, natriuréticos e hipotensores (24, 26, 27).

El sistema de péptidos natriuréticos es un sistema endocrino cardiovascular que tiene propiedades: vasodilatadoras (arterial, venosa), natriuréticas a través de sus acciones sobre la función tubular y hemodinámica renal, diuréticas ya que inhibe el aumento de vasopresina, arginina y aldosterona, transfiere el fluido plasmático desde la vasculatura hacia los compartimentos intersticiales, lusotrópicas, y antiinflamatorias. Además estos péptidos pueden ejercer efectos autocrinos paracrinos, actuando sobre el corazón para inhibir la fibrosis y la hipertrofia (propiedades antiproliferativas/antifibróticas) y aumentar la función diastólica. Contrarregulan muchas de las acciones patofisiológicas del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), suprimen el sistema nervioso simpático y son reguladores paracrinos del crecimiento óseo (28, 29, 30).

Dentro de sus acciones renales está el incrementar la filtración glomerular a través de la dilatación de las arteriolas eferentes, así como el incremento del flujo sanguíneo renal y del área de filtración a través de la relajación mesangial. Dentro del túbulo colector medular, incrementan los niveles de cGMP lo que conduce a la inhibición luminal de los canales de sodio dando como resultado la natriuresis. Ambas natriuresis y diuresis se ven aumentadas a través de la inhibición de la liberación de renina, así como la inhibición de la acción de la vasopresina en los túbulos colectores (31).

Los péptidos natriuréticos inducen sus respuestas celulares a través de la activación de receptores de superficie celular (NPRs), los cuales comparten una secuencia molecular completa que consiste en: un dominio de unión extracelular, una sola secuencia

transmembranal, y un dominio intracelular que consiste en un dominio regulatorio homologa a la cinasa y un dominio catalítico guanilato ciclasa (32).

Facultad de Química

El NPR-A une selectivamente al ANP y BNP su segundo mensajero es el cGMP, el NPR-B une a CNP y también tiene actividad guanilato ciclasa, mientras el NPR-C une a los tres péptidos, esta ampliamente distribuido y no posee actividad guanilato ciclasa (27).

NPR-A y NPR-B son miembros de la familia de receptores de la guanilato ciclasa y regulan las actividades biológicas de los péptidos natriuréticos por la síntesis y acumulación intracelular del segundo mensajero guanosin monofosfato cíclico 3'5' (GMPc) (27). Las respuestas fisiológicas son ampliamente determinadas por la localización y densidad de los NPRs en los tejidos blanco (32, 33).

Un tercer receptor para los péptidos natriuréticos NPR-C, es el de mayor prevalencia de los tres y une a los tres péptidos natriuréticos. Este los internaliza y enseguida tiene lugar la degradación lisosomal; es responsable de la depuración de casi la mitad de los péptidos natriuréticos circulantes y carece de actividad guanilato ciclasa (30, 32). La diferencia de afinidad de los péptidos natriuréticos a este último receptor esta relacionada con su tiempo de vida media (ANP 2 min, BNP 20min, CNP 2.6min) (25).

La mitad de los péptidos es degradada enzimáticamente por una endopeptidasa neutral en fragmentos inactivos (33, 32). La endopeptidasa neutral es una proteasa que contiene zinc en su superficie y se expresa ampliamente a través del cuerpo (32).

1.7.1. Relación entre el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) y el sistema de péptidos natriuréticos (SPN).

Como consecuencia de la falla crónica de un órgano, los riñones y corazón producen sustancias químicas que regulan los cambios patofisiológicos en el tono vascular, balance de sales y agua, hipertrofia celular, y fibrosis todos estos factores acentúan el proceso de la enfermedad.

Los riñones producen renina en las células yuxtaglomerulares de la mácula densa, la cual activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), y el corazón sintetiza los componentes del sistema de péptidos natriuréticos (SPN). El SRAA y SPN actúan como sistemas contrareguladores en la homeostasis renal y cardiovascular, produciendo efectos opuestos durante la evolución de la enfermedad (32).

La activación del SRAA en la falla cardiaca esta fuertemente implicada en numerosos efectos adversos funcionales y estructurales tanto a nivel cardiaco como renal (34, 35).

En enfermedades tales como: hipertensión, enfermedad renal crónica y falla cardiaca; el SRAA produce un incremento en los niveles del octapeptido angiotensina II (Ang II), el cual afecta el tono vasomotor y la función renal produciendo vasoconstricción y expansión del volumen intravascular por la reabsorción de sodio y agua debido al aumento de aldosterona (36).

El SRAA modula su propia actividad por estimulación de la expresión de factores contraregulatorios tales como los péptidos natriuréticos y adrenomedulina (37, 38).

En la figura 2 se muestran las acciones fisiológicas contrarregulatorias del sistema de péptidos natriuréticos sobre el SRAA. El incremento del volumen plasmático provoca

distensión ventricular y auricular con la consecuente liberación de BNP y ANP, estos ejercen: regulación barorrefleja en el sistema nervioso simpático, disminución de la presión

Facultad de Química

sanguínea. A nivel renal disminución de las concentraciones de aldosterona y renina, decremento tanto en el tono aferente como en la contracción de las células mesangiales, mientras que aumentan el tono eferente y la tasa de filtración glomerular. Por otra parte el CNP para ejercer su acción en respuesta al stress en vasos sanguíneos a través de la activación del NPRC en células endoteliales y del músculo liso vascular. Estos péptidos provocan disminución de la ADH y sed (39).

FIGURA 2

Acciones contrarregulatorias del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y la familia de péptidos natriuréticos.

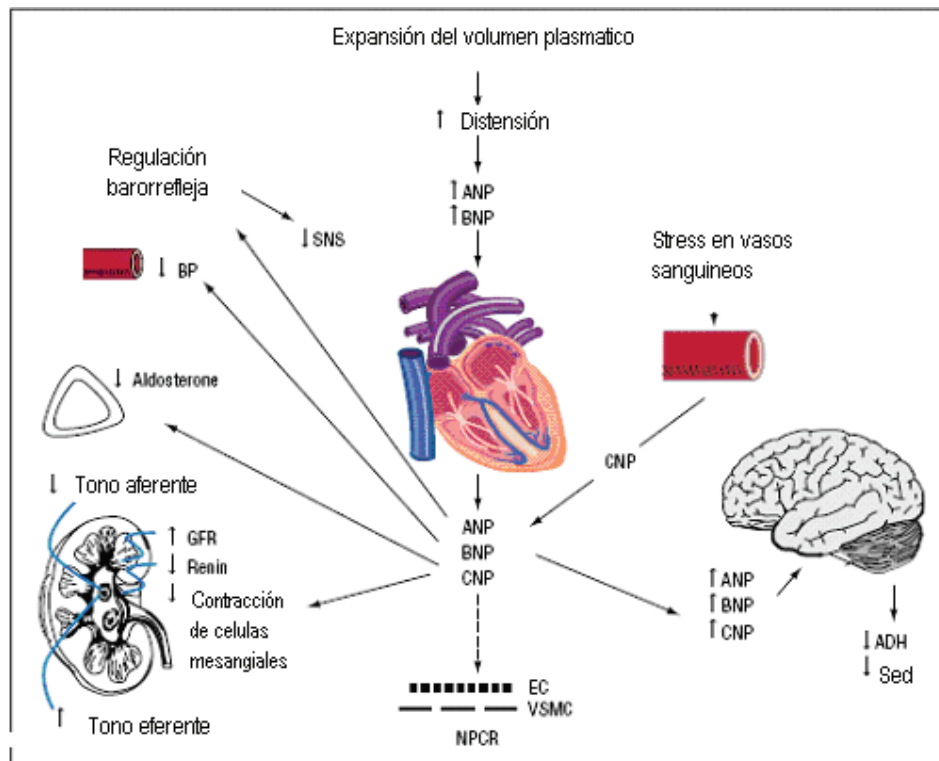


Figura 2. ADH indica hormona antidiurética; BP, presión sanguínea; EC, células endoteliales; GFR, rango de filtración glomerular, NPCR receptor C para los péptidos natriuréticos; SNS, sistema nervioso simpático; y VSCM, células del músculo liso vascular.

Facultad de Química

A pesar de que el BNP mantiene la función renal y el balance de sodio cuando la función cardíaca esta severamente afectada; el empeoramiento de la función renal acompañada por la activación de sistemas hormonales vasoconstrictores y de retención de sodio, eventualmente "abruma" la capacidad de estos péptidos natriuréticos para mantener dicha compensación (39).

1.7.2. Péptido Natriurético cerebral (BNP)

El BNP fue inicialmente identificado en el cerebro porcino y más tarde aislado del corazón porcino. Opuestamente al ANP y CNP, la secuencia de aminoácidos del BNP varía grandemente entre especies (26, 27). El BNP es secretado desde los ventrículos cardíacos, y en menor grado por el epitelio glomerular renal y las células mesangiales (40, 41).

La forma madura del BNP, se sintetiza a partir de un precursor de alto peso molecular (proBNP₁₋₁₀₈) el cual es secretado predominantemente por el ventrículo cardíaco en respuesta a un incremento de volumen o presión sanguínea, esto se ve reflejado por la alta correlación entre el tamaño de la cámara ventricular izquierda (LV) y la presión diastólica terminal con los niveles de BNP (42, 43). La producción de BNP es regulada transcripcionalmente por la fuerza que se ejerce en la pared cardíaca ventricular por la sobrecarga de volumen (25).

El precursor (pro-BNP₁₋₁₀₈) es cortado por una proteasa en dos fragmentos: el fragmento C-terminal biológicamente activo que contiene 32 aminoácidos proBNP₇₇₋₁₀₈ (BNP-32) y fragmento N-terminal biológicamente inactivo correspondiente a los primeros 76 aminoácidos proBNP₁₋₇₆ (NT-proBNP) (44, 45).

El BNP humano bioactivo (BNP₃₂) consiste de 32 residuos de aminoácidos C-terminales y parece ser el único péptido natriurético que es específico de los ventrículos

cardiacos (33), además de ser el de mayor circulación y permanencia durante la enfermedad crónica cardiorrenal de los tres péptidos (ANP, BNP, CNP) (32).

Facultad de Química

Funciones Fisiológicas del BNP.

Desde el punto de vista fisiológico, el BNP desempeña un papel importante en la insuficiencia cardíaca congestiva ya que previene la sobrecarga de volumen y mantiene la función renal. El mecanismo por el cual este péptido mantiene la función renal y la excreción de sodio es actuando opuestamente a los sistemas de hormonas vasoconstrictoras y de sistemas de retención de sodio: SRAA (angiotensina II), norepinefrina, endotelina-1 además de inhibir el SNS (46, 39).

En sujetos sanos sin ninguna enfermedad cardiovascular, los niveles de BNP varían de acuerdo al sexo y a la edad. Las mujeres tienen concentraciones plasmáticas más altas que los hombres, mientras que los niveles de BNP incrementan en ambos sexos conforme aumenta la edad.

Algunos autores sugieren que el incremento de la producción del BNP con la edad es en parte por la reducción de la concentración del receptor de depuración. En lo que respecta al género, los niveles de estrógeno parecen ser los responsables de las diferencias entre hombres y mujeres (47, 48, 49). Las acciones fisiológicas del BNP se resumen en la tabla número 4 (39).

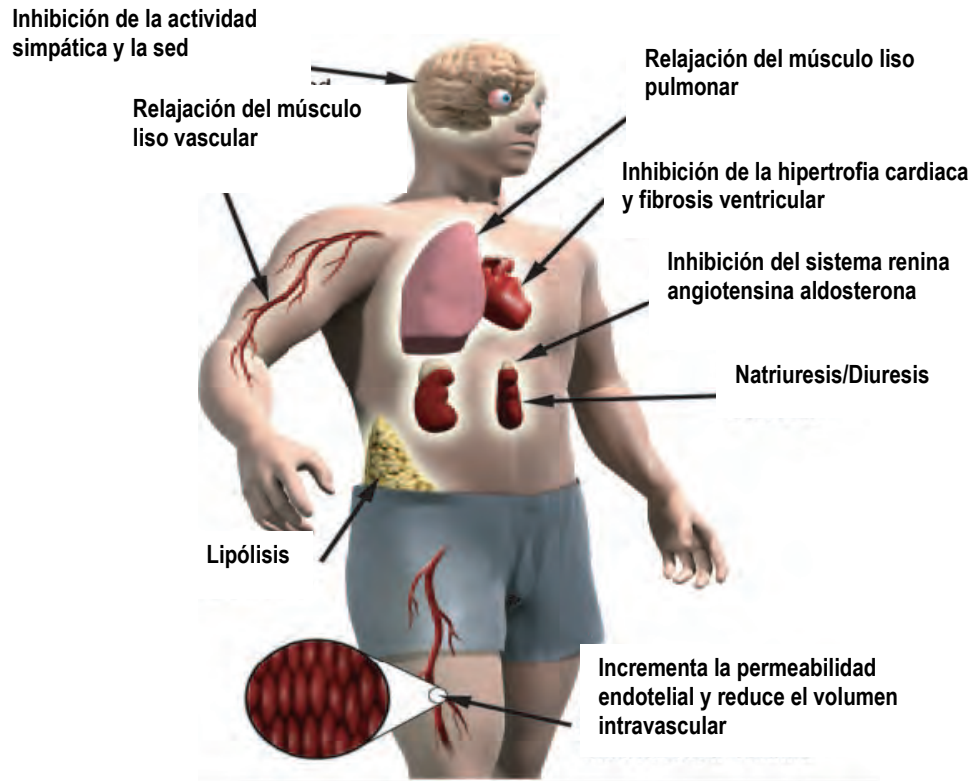
TABLA 4.
Efectos fisiológicos del BNP

Efecto fisiológico o observado	o clínico	Mecanismo conocido o posible
Incremento del volumen urinario y/o reducción de la necesidad diurética		<p>*Incrementa la excreción de sodio y agua en los tubulos renales distal y proximal.</p> <p>*Inhibición directa de la aldosterona, renina y norepinefrina.</p> <p>* Mejoramiento de la perfusión renal secundario a la mejora de la función cardiaca y a la inhibición de la endotelina-1, norepinefrina y angiotensina II.</p>
Mantiene la tasa de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal		Inhibición de la angiotensina II en balance con la inhibición de hormonas renales vasoconstrictoras y mejora de la función cardiaca.
Efectos neutrales sobre el potasio sérico		Aumenta la secreción de potasio de forma secundaria a los efectos natriuréticos en equilibrio con la inhibición de la aldosterona
Reducción de las presiones de llenado cardiaco, y de las presiones arteriales pulmonares.		<p>*Venodilatación directa.</p> <p>*Dilatación arterial directa.</p> <p>*Vasodilatación arterial directa.</p> <p>*Decremento de las presiones arteriales y cardiacas debido a mejoras en la función cardiaca.</p>
Ausencia de proarritmia		<p>*Supresión de norepinefrina.</p> <p>*Ausencia de efectos ionotrópicos</p>
Mejora del flujo sanguíneo coronario		<p>*Vasodilatación coronaria directa</p> <p>*Mejora de la función sistólica y diastólica</p>
Reducción de la mortalidad a largo		*Efectos antifibroticos/anti-remodelado cardiaco.

En la figura tres se ilustran las acciones fisiológicas del BNP en diferentes órganos y tejidos (25).

FIGURA 3

Acciones fisiológicas del BNP



1.7.3. Niveles de BNP en pacientes con Enfermedad Renal

Se ha demostrado un aumento en el promedio de BNP en pacientes que poseen tasa de filtración glomerular (TFG) menor de 60 ml/min/1.73m^2 , sin embargo, no se observó aumento en los niveles de BNP en pacientes con IRC con función cardiaca normal y sin HVI en el ecocardiograma (50, 51, 52). Por lo tanto, las anomalías en los niveles de BNP frecuentemente observadas en pacientes con insuficiencia renal crónica son reflejo de una alta prevalencia en la anomalía ventricular izquierda tal como la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) seguramente al aumento de la presión sanguínea.

Buckey et al compararon las concentraciones plasmáticas de ANP y BNP en sujetos sanos con las de pacientes con enfermedad crónica renal, los niveles de BNP fueron 37 veces mayores en pacientes con IRC que en sujetos sanos (53).

Esto indica que la liberación de BNP esta incrementada como un deterioro de la función ventricular izquierda, y que ambos incrementos tanto del ensanchamiento de la pared, incremento de volumen e incremento de la tensión (incremento de las presiones de llenado) son responsables del aumento de este factor. Los niveles plasmáticos de BNP tienen el potencial de convertirse en un marcador práctico de la disfunción ventricular izquierda en la práctica clínica (46).

Se han reportado valores de BNP en sujetos sanos de 2.4 pmol/L y en pacientes en diálisis peritoneal de 24.4 pmol/L (54); en pacientes con Insuficiencia renal crónica valores de 130 pmol/L (25).

1.7.4. Utilidad del BNP en el diagnóstico y pronóstico de la Enfermedad Cardiovascular.

Utilidad diagnóstica

Desafortunadamente, los signos y síntomas de la falla cardiaca congestiva son frecuentemente inespecíficos y se confunden con los síntomas de disnea aguda. Aunque la ecocardiografía es considerada el "estándar de oro" para el diagnóstico de la disfunción ventricular izquierda, no esta disponible en todas las instituciones, su uso esta limitado en caso de urgencias, y representa una intervención costosa.

Diversos estudios han demostrado la utilidad diagnóstica del BNP; se considera que es mejor marcador diagnóstico de falla cardiaca que el ANP en la fracción de eyección ventricular, además es posible diferenciarla entre disfunción ventricular izquierda de enfermedad pulmonar (55, 56). También se ha demostrado su utilidad diagnóstica en la insuficiencia cardiaca congestiva, para diagnóstico en una unidad de terapia intensiva (57, 58). Las concentraciones de BNP y NT-proBNP en diversos padecimientos cardiovasculares se muestran en la tabla 5.

La prueba para BNP es de extrema utilidad para el diagnóstico y pronóstico de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), como todas las pruebas diagnósticas deben de ser interpretadas en base a otras herramientas (28); además incrementa la información pronóstica obtenida por métodos clínicos, bioquímicos, ecocardiograficos o invasivos (59).

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad y morbilidad en pacientes en diálisis peritoneal. El aumento crónico del volumen predispone a estos pacientes a la hipertrofia ventricular izquierda, la cual conlleva a insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias malignas, y muerte rápida. Debido a que los péptidos natriuréticos

aumentan en respuesta a un incremento del alargamiento ventricular y atrial además de ser afectados por la función cardiaca, niveles elevados de estas hormonas podrían ser útiles para predecir futuros eventos cardiacos y mortalidad en pacientes IRC (60).

Facultad de Química

TABLA 5
Niveles de BNP y NT-proBNP en enfermedades cardiovasculares.

Autores/año	Enfermedad o sujetos sanos.	Concentración
BNP		
Potter 2006	Sujetos Sanos	0.9±0.0007pmol/L
Davis 1994	Insuficiencia Cardiaca Aguda	100pg/ml ¹ 50pg/ml ²
Shapiro 2003	Insuficiencia Cardiaca Congestiva	100pmol/ml
Potter 2006		87±11 pmol/ml
Davis 1994		76pg/ml
Shapiro 2003	Disfunción ventricular izquierda debida a enfermedad pulmonar	100pg/ml
Yamamoto 1993	Disfunción sistólica	37pg/ml
Maisel 2002	Disfunción ventricular izquierda sistólica o diastólica	38.5pg/ml
Potter 2006	Infarto al miocardio	60±9.4 pmol/L
NT-proBNP		
Kit comercial	Sujetos sanos	<1.5pmol/ml
Costello 2006		77pg/ml
Richards 2006	Enfermedad isquémica cardiaca	820pg/ml

Costello 2006	Disfunción sistólica FE<40%	228pg/ml
---------------	-----------------------------	----------

¹Valor predictivo positivo 83.4%, ²Valor predictivo negativo de 96%

Facultad de Química

BNP y fármacos

Las concentraciones de BNP se ven afectadas por diversos factores como son el uso de antihipertensivos; comparados contra un placebo, los inhibidores de la ACE (enzima convertidora de angiotensinogeno) , los bloqueadores del receptor de angiotensina II, y sus combinaciones mostraron reducir los niveles de BNP de manera dosis-dependiente (46).

Otros fármacos como los β -bloqueadores y la espironolactona reducen los niveles plasmáticos de BNP (46).

1.7.5. Ventajas del NT-proBNP sobre el BNP en el diagnóstico de enfermedades cardiacas.

Comparado con el BNP, el NT-proBNP (1-76) tiene un mayor tiempo de vida media y menor variabilidad biológica (15 a 20min contra 60 a 120min respectivamente) (63). Se ha propuesto que es un marcador más sensible de daño cardiaco temprano, asintomático que el BNP-32 (64, 65), también se ha mencionado que el NT-proBNP tiene depuración metabólica más lenta, lo cual provoca que sus concentraciones plasmáticas incrementen en mayor proporción (diez veces más altas) en las enfermedades cardiacas (49).

1.7.6. Técnicas para determinar BNP y proBNP

Las concentraciones del péptido natriurético cerebral se han determinado mediante diversas técnicas: RIA, Inmunofluorescencia y ELISA competitiva entre otras. Esta última se basa en una reacción competitiva entre el péptido no unido en los estándares o muestras y el péptido traza unido a la peróxidasa de rábano (NT-proBNP-HRPO), ambos compiten por los limitados sitios de unión en el anticuerpo específico para NT-proBNP unido a la placa. La cantidad de NT-proBNP-HRPO unido al anticuerpo es cuantificado gracias a una reacción

de oxido reducción catalizada por la enzima (peróxidasa de rábano) unida al antígeno. La cantidad de color (TMB cromógeno) desarrollado es inversamente proporcional a la cantidad de NT-proBNP inmunoreactivo presente en los estándares o muestras.

Facultad de Química

Este cambio de color es detectado por un lector de ELISA a una longitud de onda de 450nm (66).

Debido a que la falla cardiaca es una condición común y costosa con pobre pronóstico, nuevas estrategias deben ser desarrolladas para diagnosticar este padecimiento en pacientes que ya tienen la enfermedad y en aquellos que estén por desarrollarla. Estas estrategias pueden permitir un tratamiento temprano y prevenir o en último termino retrasar la progresión de una enfermedad cardiaca terminal. A este respecto, los niveles plasmáticos de BNP tienen el potencial de llegar a ser un marcador práctico de la disfunción ventricular izquierda en la práctica clínica (46).

1.7.7. BNP en composición corporal

El BNP se ha considerado un marcador de sobrehidratación y tiene correlación positiva con la expansión de volumen que es la relación agua extracelular corporal / agua corporal total AEC/ACT obtenido mediante impedancia bioeléctrica (BIA) en pacientes en hemodiálisis (7), aunque otros resultados no demostraron dicha asociación (67, 68, 52).

1.7.8. Composición corporal en sujetos sanos y pacientes con IRC

El cuerpo humano es posible diferenciarlo en diferentes compartimentos de acuerdo a la cantidad de grasa, agua (intracelular como extracelular), tejido magro que incluye músculos, órganos tales como corazón e hígado, y masa ósea; los valores normales para la composición corporal son los siguientes: el por ciento de grasa corporal total para una edad de 51-60 años en hombres es de 16- 20%, en mujeres 22-30%, tejido magro de 45 a 60% (incluye hueso, agua y músculo), agua corporal total (ACT) 50-60%, agua intracelular (AIC) 30% del agua corporal total, agua extracelular (AEC) 20% del agua corporal total (69).

Los pacientes con IRC padecen diversas alteraciones en la composición corporal; sobrehidratación, producto de la retención de líquidos y de alteraciones en la remoción de sodio, comparados con sujetos sanos el agua extracelular (AEC) aumenta en un 17%, mientras que el agua intracelular disminuye en un 9%.

Estos pacientes presentan disminución en la masa ósea total (descalcificación), masa libre de grasa, y en el tejido adiposo (grasa corporal). Los pacientes que aunada a la IRC padecen diabetes mellitus aumenta la ruptura de proteínas y el desgaste muscular (70, 71 , 72).

Una variedad de métodos han sido desarrollados por años para determinar la composición corporal cada cual con sus ventajas y limitaciones.

Uno de ellos es el peso hidrostático también conocido como peso bajo el agua, sin embargo este método involucra la inmersión del paciente en agua dentro de un tanque, esto representa desventajas técnicas, requiere mucho tiempo y cooperación del paciente. Otros métodos son: Deuterio y K radioactivo, medición de los pliegues de la piel con un compás en distintos sitios del cuerpo, luz infrarroja, resonancia magnética imagenológica, densitometría de rayos X (DEXA), etc (71, 73).

Dadas las alteraciones ya mencionadas de los pacientes en diálisis estas técnicas no son adecuadas para determinar la composición corporal, en el caso del compás no es recomendable ya que tienen menor tejido adiposo que las personas sanas de la misma edad, tampoco es recomendable en el caso de metodologías que determinen el agua corporal total, ya que los pacientes presentan cambios significativos en la homeostasis de líquidos corporales lo cual dificulta estas determinaciones (74, 75).

En los pacientes IRC es importante medir su composición corporal para conocer su estado de hidratación y dar un tratamiento dialítico adecuado, además de que la sobrecarga de volumen provoca hipertrofia la cual esta relacionada con las altas tasas de mortalidad en estos pacientes, por lo anterior es necesario llevar un control de estado de hidratación de los enfermos renales.

La técnica de Impedancia Bioeléctrica tiene las ventajas de ser no invasiva, simple y se puede repetir el número de veces que sea necesario y es la más utilizada por las ventajas que representa sobre otras técnicas, como el DEXA.

1.8. IMPEDANCIA BIOELÉCTRICA (BIA)

Principio

La impedancia representa el grado de resistencia del flujo de la corriente a través del cuerpo, el agua es un buen conductor de la corriente mientras que la grasa es mal conductor. El principio básico del método (BIA) es que los tejidos magros, los cuales tienen una alta concentración de agua con electrolitos (73%), conducen la corriente eléctrica, y tienen baja impedancia; mientras que los tejidos grasos actúan como aislantes debido a su bajo contenido de agua (5-10%), con altos valores de impedancia. Estos dos compartimientos poseen valores de impedancia diferentes (o de resistencia), la impedancia del cuerpo es entonces ampliamente determinada por la baja resistencia al paso de la corriente de los tejidos magros.

La técnica de impedancia bioeléctrica nos indica el estado de hidratación y de nutrición de los pacientes; mediante esta técnica es posible determinar cantidad de grasa, de tejido magro (músculo, huesos, vísceras); cantidad de agua en espacios intracelulares y extracelulares (73).

La impedancia depende de la frecuencia del voltaje aplicado. Se ha demostrado que la impedancia depende ampliamente de la distribución del agua intracelular y extracelular. A bajas frecuencias la corriente pasa predominantemente a través de los fluidos extracelulares, mientras que a altas frecuencias esta puede penetrar las membranas celulares y entonces es conducida por ambos fluidos tanto el intracelular como el extracelular.

La Unidad QuadScan puede medir a frecuencias de 5, 50 ,100 y 200 kHz. A la frecuencia de 50kHz es capaz de determinar agua corporal total (ACT) y masa libre de grasa (MLG). Sin embargo, a bajas frecuencias la corriente es incapaz de penetrar la membrana celular y a 5kHz se determina el agua extracelular (AEC). A una frecuencia de 200kHz la corriente tiene acceso a la membrana celular y es posible determinar los

Facultad de Química

volúmenes tanto de los espacios intra como extra celular. Por diferencia entre el agua corporal total y el agua extracelular se calcula el agua intracelular (AIC) a 200kHz. El agua en el tercer espacio es la diferencia entre las dos determinaciones de ACT a 50 y 200kHz (73).

1.9.ECOCARDIOGRAFÍA

El término de ecocardiografía designa un grupo de pruebas en las que se utiliza el ultrasonido para examinar el corazón y registrar información en forma de ecos, esto es, reflejos de ondas sonoras. El límite superior para que un sonido sea audible es de 20 000 ciclos por segundo o 20 kHz. La frecuencia que se emplea en el ecocardiograma es de 1 a 10 millones de ciclos por segundo. La premisa que sustenta la ultrasonografía es que la velocidad del sonido a través de los tejidos es igual a la observada en el agua. Los escáneres ultrasónicos emiten una serie de señales ultrasónicas a una frecuencia determinada. Luego, la energía ultrasónica es reflejada del corazón y otras estructuras y retornan al transductor.

Existe varias modalidades de ecocardiograma Doppler, modo M, entre otras. Las mediciones en modo M que se han utilizado extensamente para evaluar el funcionamiento del ventrículo izquierdo son: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%FE), Fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (%FAC), como indicadores de hipertrofia la masa ventricular izquierda, el volumen de las cámaras ventriculares, el diámetro de las paredes ventriculares izquierdas (76).

1.10. PROTEÍNA C-REACTIVA (PCR)

La proteína C-reactiva se detecto por primera vez en 1930 como constituyente del suero de los pacientes con neumonía aguda, que formaba una reacción de precipitina con el mucopolisacárido C de ciertos grupos de pnuemococos (77).

La PCR pertenece a la familia de proteínas pentaméricas conocidas como pentraxinas, esta compuesta por cinco subunidades idénticas unidas de manera no covalente; el peso molecular de la estructura pentamérica es de ~118 000 kDa (78).

Desde su primera descripción relacionada con la neumonía, se ha detectado también en una amplia variedad de enfermedades infecciosas causadas por bacterias Gram positivas y gram negativas, así como en diversas enfermedades inflamatorias no infecciosas, en algunos tumores y diversos tipos de destrucción de tejidos como el infarto de miocardio. Ello aparta a la PCR de la categoría de anticuerpo clasificándolo en la actualidad como un reactivo de fase aguda. La PCR aparece en la sangre y en suero se halla presente en forma de un complejo glucoproteico (77). Se considera un importante marcador de inflamación en general y de aterosclerosis, el incremento en las concentraciones ha demostrado ser un fuerte predictor de infarto al miocardio, muerte cardiaca repentina y enfermedad vascular periférica (78).

El papel preciso in vivo de la PCR no esta completamente comprendido, pero sus propiedades son consistentes con mecanismos de defensa no específicos. En respuesta a daño en los tejidos o infecciones, la síntesis de PCR ocurre en los hepatocitos cuya actividad es estimulada por citocinas, especialmente IL-6, IL-1 β , y factor de necrosis

tumoral NFκa. En presencia de iones calcio, PCR se une a polisacáridos de muchos tipos de bacterias, hongos, y ciertos parásitos. Mas recientemente, se ha demostrado la unión de PCR con varias estructuras lipídicas, tales como liposomas y lipoproteínas, cuya agregación esta incorporada al LDL y VLDL. Una vez unido la PCR es fuerte activador de la vía clásica del complemento y promueve la opsonización y fagocitosis de sustancias exógenas.

Facultad de Química

Esta es una de las proteínas de fase aguda cuyos incrementos son consistentes y rápidos (tiempo de vida media de 19h), sugiriendo de esta manera que es parte de la respuesta inmune innata. Las concentraciones pueden incrementar 1000 veces o más dentro de 24-48 h del daño tisular (78).

1.11. Relación entre Inflamación y Enfermedad Cardiovascular

Posiblemente el proceso más significativo asociado con inflamación es la enfermedad cardiovascular. La relación entre estos dos procesos es compleja. El daño a los tejidos involucra la adhesión y la subsiguiente invasión del endotelio por macrófagos los cuales juegan un importante papel en el desarrollo de aterosclerosis. La inflamación causa también cambios antropométricos y serológicos los cuales son atribuidos a malnutrición en pacientes en diálisis y causan enfermedad vascular también.

Tanto la elevación de citocinas como proteínas de fase aguda predicen enfermedad cardiovascular en la población en diálisis (79).

Existen diversas vías por las cuales la inflamación puede promover en daño vascular, a través de alteraciones en la estructura y función de lipoproteínas, cambios en la composición de proteínas plasmáticas, alteraciones en el endotelio vascular, y cambios en la expresión de ligandos específicos en plaquetas, neutrófilos y células mononucleares (80).

El principio de la técnica por la cual se determino la PCR es el siguiente:

Nefelometría

El nefelómetro mide la intensidad de luz que se dispersa por las partículas en suspensión, cuando un rayo de luz atraviesa la cubeta de flujo. Las partículas se forman a consecuencia de la reacción de inmunoprecipitación, cuando un anticuerpo entra en contacto con el antígeno específico. La formación de los complejos resultantes, y el cambio en la intensidad de la luz dispersada se verifican a una velocidad que al principio aumenta en forma gradual, luego aumenta más rápidamente y finalmente alcanza su valor máximo (valor de pico cinético) correspondiente al componente analizado.

Los componentes electrónicos del analizador calculan la derivada del pico o máximo valor cinético de dispersión, convierten dicho valor en unidades de concentración.

Modo exceso de antígenos. Esta modalidad comprueba la presencia o ausencia de exceso de anticuerpo (sin reaccionar) existente en la solución después de la primera reacción, y discierne entre aquellas reacciones identificadas por el programa como ambiguas (81).

2.1. Planteamiento del problema

La insuficiencia renal crónica (IRC) es un grave problema de salud pública debido a la alta prevalencia, cronicidad y elevados costos que representa para el sector salud. En México el principal tratamiento sustitutivo renal es la diálisis peritoneal continua ambulatoria y siendo las enfermedades cardiovasculares la principal causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes, es necesario conocer si existe una relación entre herramientas diagnósticas como son el ecocardiograma y el marcador bioquímico de daño cardíaco factor natriurético tipo B (NT-proBNP). En los pacientes con insuficiencia renal crónica, diabéticos, en tratamiento de diálisis peritoneal continua ambulatoria la sobrecarga de presión y de volumen, provocan insuficiencia cardíaca y como mecanismo compensatorio hipertrofia ventricular izquierda; los niveles de NT-proBNP están substancialmente elevados en pacientes con insuficiencia renal crónica además se han asociado con la disminución en la fracción de eyección ventricular izquierda, esta última considerado como indicador de mortalidad. Actualmente en algunos hospitales se cuenta con el ecocardiograma como el mejor método de diagnóstico para la disfunción ventricular izquierda, pero es un método costoso y poco accesible para todas las clínicas, por lo que es importante contar con herramientas que mejoren el diagnóstico de padecimientos cardiovasculares como sería el NT-proBNP en suero, y la composición corporal como la medición de volumen extracelular. El conocer si existe una relación entre estas, permitiría tener a la comunidad médica, una alternativa de diagnóstico oportuno, certero y accesible de este padecimiento y prevenir eventos cardiovasculares adversos además de mejorar la calidad de vida en estos pacientes.

2.2. Objetivo General

Conocer la asociación entre el factor natriurético B (NT-proBNP) con agua extracelular y parámetros del ecocardiograma (indicadores de disfunción ventricular izquierda sistólica), en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) que están en tratamiento de diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA).

2.3. Objetivos particulares

1. Determinar NT-proBNP en suero de pacientes con IRC en DPCA, mediante la técnica de ELISA competitiva.
2. Determinar el por ciento de agua extracelular como función del agua corporal total mediante la técnica de Impedancia Bioeléctrica.
3. Determinar la fracción de eyección y fracción de acortamiento entre otros parámetros, en pacientes con IRC en DPCA a través del ecocardiograma.
4. Conocer la relación del NT-proBNP, con la fracción de eyección, fracción de acortamiento y agua extracelular.
5. Conocer la relación el factor natriurético y la presión sanguínea diastólica y sistólica.
6. Conocer la asociación existente entre el factor natriurético tipo B y Proteína C-reactiva como marcador de inflamación

2.4. Hipótesis

Esta hipótesis plantea una asociación positiva entre daño cardíaco (NT-proBNP) y composición corporal (volumen extracelular) e inflamación (PCR).

Por otra parte una relación inversa significativa entre el factor natriurético tipo B y parámetros ecocardiográficos indicadores de disfunción sistólica, como son la fracción de eyección y fracción de acortamiento sistólico.

Por último se espera mayor liberación del péptido con el incremento de las presiones sanguíneas producto de la distensión ventricular izquierda.

3. METODOLOGÍA

3.1 Pacientes

En un estudio transversal con pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) diabéticos, se llevo a cabo en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. Se incluyeron 59 pacientes pertenecientes a las siguientes clínicas del IMSS: Hospital General de Zona No 27, Hospital General de Zona No 8, Hospital General de Zona No 47 y Hospital General Regional No 25. Los pacientes dieron su consentimiento informando para participar en este estudio.

Criterios de inclusión.

Con mas de tres meses en tratamiento de DPCA, pacientes diabéticos, mayores de 18 años, sin distinción de genero, con tipo de transporte peritoneal promedio alto y alto (anexo II), con un volumen urinario menor a 1L/24hr.

Criterios de no inclusión

Seropositivos para Hepatitis B (VHB) y HIV; padezcan cáncer, o en tratamiento con inmunosupresores o infección peritoneal u otra complicación en el último mes.

DESARROLLO

Se citó a los pacientes en sus respectivas clínicas en ayunas y postdiálisis, se registraron sus datos demográficos en hojas de captura de datos, se midió la presión sanguínea diastólica y sistólica con un esfigmomanómetro de mercurio (American Diagnostic Corp.) tres veces en tres distintas posiciones (de pie, sentado y acostado). Se determinó peso y estatura con ropa ligera y sin zapatos en una báscula (Bame), se midió el diámetro de cintura y cadera con una cinta métrica, se determinó impedancia con un impedanciómetro (Bodystat 4000). Todas las determinaciones se hicieron el mismo día.

Se tomó una muestra de sangre de cada paciente de la vena antecubital, las muestras fueron inmediatamente colocadas en hielo y una vez en el laboratorio se centrifugaron, siendo el suero el que se alícuota y almaceno a -20°C para determinar NT-proBNP y PCR. A cada uno de los pacientes se le asignó una cita con el cardiólogo para realizar el ecocardiograma.

3.2. MEDICIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL

La composición corporal se midió con un impedanciómetro mediante la técnica de Impedancia Bioeléctrica, (Bodystat 4000). Para lo cual requirió la medición del diámetro de cintura y cadera (cinta métrica) peso y estatura con ropa ligera y sin zapatos en una bascula (Bame).

Recomendaciones para la prueba.

Con la finalidad de que los resultados fuesen confiables y reproducibles, fue importante que el paciente tomase en cuenta las siguientes recomendaciones previas al estudio:

1. Estar normalmente hidratado.
2. No comer o tomar 4 o 5 horas antes previas a la prueba.
3. No realizar ejercicio 12 horas antes de la prueba.
4. No consumir alcohol, cafeína o diuréticos 24 horas previas a la prueba.
5. No estar en periodo menstrual.

Calibración del equipo.

El equipo cuenta con una unidad de calibración (calibrador Bodystat) en donde el juego A de electrodos positivo y negativo (cables rojo y negro) se conectaron a una de las terminales de dicha unidad, mientras que a la otra terminal de la unidad de calibración se conectó el par B.

Se encendió el equipo (Figura 4) y se introdujo la siguiente información: número de paciente, género, edad (años), estatura (cm), peso (kg), actividad física, diámetro de cintura, diámetro de cadera; de cualquier sujeto.

FIGURA 4

Impedanciometro Body Start 4000



Los resultados de la calibración a 5kHz, 50kHz, 100kHz y 200kHz deben reflejar lecturas entre 496 a 503, aproximadamente a 0.5% de varianza para cualquier sitio de precisión del resistor a 500ohms.

Procedimiento

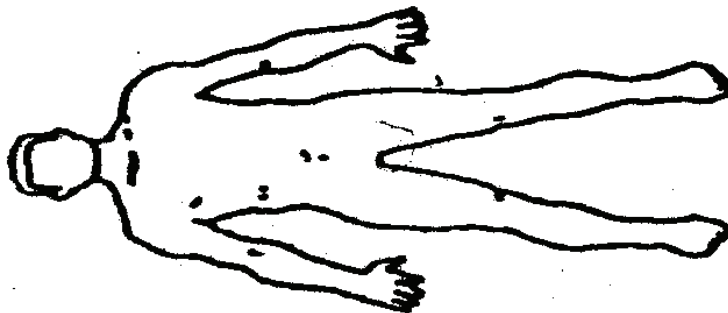
Se ingresaron los datos del paciente en la unidad hardware tales como No de paciente, Genero (masculino o femenino), Edad (años), Estatura (cm), Peso (kg), Actividad Estimated Average Requirement (E.A.R) para estimar el rango metabólico (Anexo I). En este ultimo punto cabe mencionar que la mayoría de los pacientes tenían una actividad muy baja (donde el movimiento es restringido y son generalmente inactivos) o baja/media (donde realizan trabajo ligero o de oficina y sus actividades son de corta duración y baja intensidad). Otros datos fueron diámetro de cintura (cm) y cadera (cm).

Posición de los electrodos.

Se recostó al sujeto sobre una superficie no conductora, se le quitaron los zapatos y calcetines, se separaron brazos y piernas ligeramente como se muestra en la figura 5. En algunos casos de sobrepeso, la entrepierna llegaba a estar en contacto y era necesario separar un tanto más las piernas para evitar cualquier contacto. Es importante asegurarse de que ninguna parte del cuerpo estuviese en contacto una con otra.

FIGURA 5

Posición del paciente antes de conectar los electrodos.



Una vez que el sujeto estaba en una posición relajada y confortable se procedía a colocar los electrodos.

Antes de colocar los electrodos es importante cerciorarse de que la piel posea la temperatura corporal normal y no este sudando, se aplicó alcohol en el sitio donde se colocaran los electrodos para remover el exceso de grasa en la piel y una vez colocados se presionó sobre los mismos para asegurar un buen contacto entre la piel y el electrodo, ya que un pobre contacto podría provocar alta impedancia resultando en valores bajos de agua total corporal (ACT) y altos niveles de grasa corporal (GCT).

a) Posición distal.

La unidad BODYSTAT QuandScan 4000 contiene 4 electrodos divididos en dos pares marcados como A y B en el tablero trasero del equipo. Un par es positivo (cables rojos) y un par es negativo (cables negros), como se muestra en la siguiente figura 6.

FIGURA 6
Electrodos del impedanciómetro



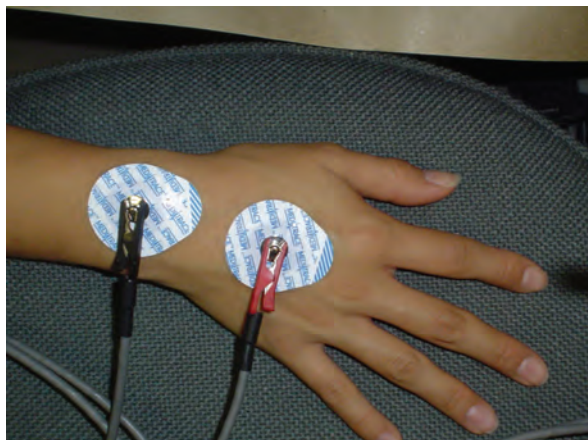
Los electrodos positivos se colocan justo debajo de los dedos de la mano y tobillo derecho con la finalidad de eliminar el paso de la corriente eléctrica (bajo voltaje) a través de la parte del cuerpo donde esta situado el corazón.

Los electrodos negativos (cables negros) que son los de medición son colocados sobre la muñeca derecha y tobillo derecho. Una manera fácil para encontrar la posición correcta de los electrodos negativos es dibujar una línea imaginaria entre los huesos protuberantes sobre la muñeca y tobillo. Entonces se coloca cada electrodo en el centro de esa línea. La posición de los electrodos fue entonces de la siguiente manera:

En la mano derecha el electrodo positivo se colocó detrás de la conjuntura de los dedos, mientras que el electrodo negativo se colocó sobre la muñeca cerca al cubital. La posición adecuada de los electrodos se muestra en la figura 7.

FIGURA 7

Posición de los electrodos en la mano derecha.



En el pie derecho el electrodo positivo se colocó detrás de los dedos del pie, en tanto que el negativo sobre el tobillo y al nivel de y entre la medial y melleoli lateral (la protuberancia de los huesos al lado del tobillo) tal como se muestra en la figura 8.

FIGURA 8
Posición de los electrodos en el pie derecho



Ya que el sujeto esta recostado en la posición adecuada y con los electrodos conectados transcurrió al menos de 4 a 5 minutos antes de presionar el botón de inicio en el equipo, esto para asegurarse de que los niveles de fluidos se estabilicen en el cuerpo.

El electrodo positivo (conectado al cable rojo) es la fuente de poder y envía la corriente eléctrica a través del cuerpo mientras que el electrodo negativo (conectado al cable negro) es el que monitorea o mide.

3.3. Ecocardiografía

Esta parte de la metodología fue realizada por un cardiólogo los materiales que se ocuparon fueron los siguientes: electrocardiógrafo, transductor (2.25 mHz) que contenía las tres modalidades unidimensional, bidimensional y doppler, además del gel conductor

El ecocardiograma se tomo empleando el modo M de acuerdo a las guías de la sociedad americana de ecocardiografía. La masa ventricular izquierda fue calculada usando la formula de Devereux (82).

Procedimiento

No se requirió ninguna preparación especial del paciente, el sujeto se quita la camisa, se recuesta sobre una superficie. Se aplica el gel conductor en el transductor, y se coloca en la superficie torácica a lo largo del borde esternal izquierdo, y el haz ultrasónico se dirigió hacia el ventrículo izquierdo. La técnica usual del modo M se empleó para registrar la dimensión del ventrículo izquierdo entre el lado izquierdo del tabique interventricular y la superficie endocárdica de la pared posterior del ventrículo izquierdo. Esta dimensión se mide durante la telediastóle y la telesistóle.

3.4. Determinación de NT-proBNP (1-76)

Los materiales que se emplearon fueron los siguientes:

*kit diagnóstico para Nt-proBNP(1-76), anticuerpo específico para la porción (8-29).

(Anexo III)

*viales de reacción de 1.5ml

*micropipetas de 50-1000 μ l, y puntas disponibles.

*Lector de ELISA para absorbancias a una longitud de onda de 450 a 620nm.

*Platos de lavado.

*Agua desionizada.

*Probeta de 1000ml

Reactivos y preparación de muestras.

a) Dilución de muestras y control.

Las muestras una vez atemperadas y el control fueron diluidos 1:6 (1+5) en ASYBUF (buffer de ensayo). Muestras lipemicas o hemolizadas no fueron incluidas en el ensayo ya que pueden generar resultados erróneos.

b)Reconstitución de Reactivos.

*Buffer de Lavado(WASHBUF)(Tris). Se disolvió el concentrado 1:10 (1+9) es decir 100mL de Buffer de lavado mas 900mL de agua desionizada y los cristales en el buffer de ensayo se disolvieron a temperatura ambiente.

*Estándar(STD). Se pipetearon 3ml de Buffer de Ensayo (ASYBUF) en el vial. Permaneció a temperatura ambiente (18-26°C) durante 30 minutos. El estándar reconstituido tenía una concentración de 1000fmol/ml.

*Control (CTRL). Se adicionaron 250 μ L de agua desionizada dentro del vial y permaneció a temperatura ambiente (18-26°C) durante 30min. Este preparado tenía una concentración de 1.54pmol/ml

c)Dilución de estándar reconstituido.

Se llevaron a cabo las siguientes diluciones para el estándar reconstituido empleando como diluyente buffer de ensayo (ASYBUF) con la finalidad de realizar una curva patrón.

STD1=STD reconstituido (1000fmol/ml)

500 μ L STD1 + 500 μ L ASYBUF = STD2(500fmol/ml)

500 μ L STD2 + 500 μ L ASYBUF = STD3(250fmol/ml)

500 μ L STD3 + 500 μ L ASYBUF = STD4(125fmol/ml)

500 μ L STD4 + 500 μ L ASYBUF = STD5(62.5fmol/ml)

500 μ L STD5 + 500 μ L ASYBUF = STD6(31.25fmol/ml)

Se uso ASYBUF como STD0 o BLANCO

Desarrollo

Todos los reactivos y muestras estaban a temperatura ambiente (18-26) ° C antes de usarse. Previamente se habían marcado las posiciones del blanco/estándar/muestra/control en el templado; los cuales se realizaron por duplicado.

Una vez atemperada la placa se agregaron 200 μ l de buffer de ensayo (ASYBUF) en los pozos marcados como blanco, 200 μ l de estándares/muestras diluida/control dentro de los pozos respectivos.

Como siguiente paso se adicionaron 50 μ l de conjugado dentro de cada pozo excepto al blanco, inmediatamente se giro la placa suavemente y despacio.

Después se cubrió la placa herméticamente e incubó toda la noche (24 h) a 4° C en la oscuridad. Al día siguiente se aspiraron y lavaron cada uno de los pozos cinco veces con 300µl de buffer de lavado diluido (tris-NaCl), se removió el remanente del buffer de lavado golpeando la placa contra un papel absorbente después del último lavado.

El siguiente paso fue agregar 200µl de sustrato (SUB) dentro de cada pozo e incubar durante 20 minutos a temperatura ambiente (18-26)° C en la oscuridad.

Se agregaron 50µl de Solución stop (STOP) en cada pozo y se determinó inmediatamente la absorbancia a una longitud de onda de 450nm con referencia a 620nm en un lector de ELISA.

3.5. Determinación de Proteína C-Reactiva.

Nefelometría cinética de alta especificidad.

Los materiales que se emplearon fueron los siguientes:

*Nefelómetro (Sistema Array 360) contiene dos ópticas: lámpara halógena de tungsteno(400-620nm), y un detector de Silicio.

*viales de reacción de 1ml

*micropipetas de 10-100µl, y puntas disponibles.

*diluyente (buffer de fosfatos 20mmol/L)

Desarrollo

Como primer paso se purga el sistema, enseguida se actualizan y ajustan ópticas tanto izquierdo como derecha (Anexo IV). Se configura la química en este caso Proteína C-Reactiva; se programa calibrador para PCR (4.97-5.08 mg/dl), una vez calibrada se programa control (Control Vigil PCR=4.1±0.6 mg/dl) y como ultimo paso se asigna copas a cada una de las muestras, se coloca 40µl de muestra y se corre el ensayo; el equipo realiza automáticamente la dilución del suero (1:35), esto equivale a colocar 20 µl de suero y 700 µl de diluyente.

3.6. DEFINICIÓN DE VARIABLES

I. Composición corporal

Grasa como por ciento del peso corporal total y en kilogramos, peso magro que incluye músculo, huesos y agua expresado en por ciento y kilogramos, peso corporal total en kilogramos, peso magro seco incluye músculo y hueso en kilogramos, agua corporal total (ACT) en por ciento y en litros, agua corporal extracelular (AEC) en por ciento y en litros, agua corporal intracelular (AIC) en por ciento y en litros.

Masa celular corporal en kilogramos, que es la masa celular total donde el oxígeno es consumido y el dióxido de carbono es producido.

Agua del tercer espacio en litros, índice de Impedancia 200/5 kHz.

Agua extracelular por kilogramo de masa corporal (AEC/Peso), agua intracelular por kilogramo de masa corporal (AIC/Peso), Rango metabólico basal en kilocalorías.

Índice de masa corporal IMC (Peso/talla² en centímetros), Índice cintura/cadera (ICC).

Impedancia a 5, 50,100 y 200 Khz. Resistencia al paso de la corriente eléctrica.

Expansión extracelular se define con la relación AEC/ACT en las mujeres un valor mayor de 0.5 y en hombres mayor de 0.46 se consideran expandidos.

II. Ecocardiograma

Los datos que se obtuvieron mediante este ensayo fueron: Masa del ventrículo izquierdo (MVI), Diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo (DDFVI) , Diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo (DSFVI), Septum interventricular (SIV), Pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole (PPVID), pared posterior del ventrículo izquierdo en sístole (PPVIS), volumen sistólico final (VSF), volumen diastólico final (VDF), fracción de eyección (FE) , fracción de acortamiento circunferencial (FAC), diámetro de la aurícula izquierda (AI).

Se empleo la fórmula de Derveux-Reichek para el calculo de la masa ventricular izquierda (82) :

$$MVI=1.04[(DDFVI+SIV+PPVID)^3-(DDFVI)^3]-13.6$$

TABLA 6.

Valores normales de ecocardiograma

Parámetro	Valor
DDVI(mm)	48.1±5.6
DSVI(mm)	30.0±5.8
MVI (g/m ²)	Hombres 102±17 Mujeres 99±12
VDF (ml)	≤90
VSF (ml)	≤25
PPVIS(mm)	Hombres 18.1±2 Mujeres 15.5± 1.5
AI(mm)	34.3±7.0

(Manual de Ecocardiograma ,83)

Definiciones y parámetros de corte que fueron utilizados para definir cada una de las variables.

Hipertrofia del ventrículo izquierdo

- El criterio para determinar si existe hipertrofia ventricular izquierda (HVI) fue la masa ventricular izquierda (MVI). Para hombres se considero $\geq 131g/m^2$ mujeres $\geq 100g/m^2$ (84, 82).
- Hipertrofia ventricular excéntrica se considero aumento de la masa ventricular izquierda con dilatación de la cavidad ventricular izquierda (VDF \geq 90ml).
- Hipertrofia ventricular izquierda concéntrica, aumento de la masa ventricular izquierdo con cavidad ventricular normal (VDF \leq 90ml) (84).

Función sistólica global

La fracción de eyección representa el porcentaje o fracción del volumen diastólico del ventrículo izquierdo que es eyectado en la sístole. La fracción de eyección es el parámetro que la mayoría de los cardiólogos requieren para evaluar la función sistólica global del ventrículo izquierdo. La fracción de acortamiento es el cambio porcentual en las dimensiones del VI con la contracción sistólica (76).

Se considero disfunción sistólica como una fracción de acortamiento (FAC) $\leq 25\%$ (Foley 1995) ; disfunción sistólica como fracción de eyección (FE $\leq 55\%$), función sistólica normal (FE $\geq 55\%$) (85).

Presiones sanguíneas

Se considero una presión sanguínea óptima de (sistólica/diastólica) 140/90 (20). La presión media se calculo como: (2 presiones sanguíneas diastólicas mas 1 presión sanguínea sistólica)/3 (20).

Inflamación

De acuerdo a las guías de la Asociación Americana de Cardiología por sus siglas en inglés (AHA), concentraciones de PCR $< 0.1\text{mg/dl}$ se consideran bajas, de $0.1\text{-}0.3\text{mg/dl}$ "normal", $> 0.3\text{mg/dl}$ de alto riesgo (86).

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresaron en frecuencias, promedios y desviación estándar o medianas (rango) según lo requiera la distribución. Para comparar grupos se utilizó la t-student de variables independientes o de Mann Whitman para pruebas no paramétricas. Para conocer asociaciones se utilizó la correlación de r-Pearson o r-Spearman, un valor de p menor a 0.05 se considero estadísticamente significativo. Se realizaron tablas de contingencia y se realizo la prueba estadística de χ^2 . Se utilizó el paquete estadístico SPSS Versión 9.0 año 1998

5. RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran las variables clínicas y bioquímicas de los pacientes clasificándolos por género. En donde podemos observar que hay diferencias significativas en el Índice Cintura Cadera (ICC), agua corporal total (%), agua extracelular (L), expansión entre hombres y mujeres utilizando la prueba de U de Mann Whitman ($p < 0.0001$), en grasa (%) empleando la prueba de t de student ($p < 0.0001$). En el resto de las variables no hubo diferencias significativas entre géneros. El 93% de los pacientes estuvieron expandidos.

Dentro de las variables bioquímicas, los niveles de proteína C reactiva (PCR) en estos pacientes el 12% presento niveles bajos ($< 0.1 \text{ mg/dl}$), 22% normales ($0.1-0.3 \text{ mg/dl}$) y el 66% de alto riesgo ($> 0.3 \text{ mg/dl}$). La totalidad de los pacientes presentaron niveles altos de para NT-proBNP ($> 1.5 \text{ pmol/ml}$).

En la tabla 2 se muestran los resultados de los parámetros del ecocardiograma clasificados los pacientes por género. En ninguna de las variables hay diferencia estadísticamente significativa entre genero.

Con respecto a las variables del ecocardiograma, el 100% de los pacientes presentan hipertrofia considerando el aumento de la masa ventricular izquierda, tomando como punto de corte: para hombres $\geq 131\text{g/m}^2$ y mujeres $\geq 100\text{g/m}^2$ (84, 82). El 73% de todos los pacientes tuvieron hipertrofia ventricular izquierda del tipo excéntrica, para ello se considero a los pacientes que presentaron dilatación de la cavidad ventricular izquierda (VDF > de 90 ml).

El 34% de los pacientes presentó disfunción sistólica definida como fracción eyección $\leq 55\%$, 66% presenta fracción de eyección normal ($FE \geq 55\%$).

También el 34% presentó dilatación auricular izquierda (diámetro auricular izquierdo >41mm)(83)

En la tabla 3 se muestran las correlaciones bivariadas entre el NT-proBNP con las variables clínicas (edad, tiempo en DPCA, IMC, Presión sistólica, presión diastólica, presión media), de composición corporal (ACT, AEC, Expansión), ecocardiograficas (MVI, FE, FAC, DDFVI, DSFVI, AI, PPVIS) y bioquímica (PCR). Para encontrar la asociación entre variables se empleo p de Pearson si las variables fueron con distribución normal y p de Spearman si no la presentaban; observando que existió correlación positiva entre el tiempo en diálisis peritoneal ($p=0.004$), presión diastólica ($p=0.005$), presión media ($p=0.002$), fracción de eyección ($p=0.015$), fracción de acortamiento ($p=0.030$), diámetro de la aurícula izquierda ($p=0.009$), pared posterior ventricular izquierda en sístole (0.014) y log de PCR (0.031). No siendo así con la masa ventricular izquierda, diámetro diastólico y sistólico ventricular izquierdo. Se realizaron correlaciones parciales controlando por género para NT-proBNP y parámetros de composición corporal; agua corporal total expresada en por ciento ($r=0.030$, $p=0.825$), agua extracelular expresada en litros ($r=0.142$ $p=0.287$) y expansión ($r=0.149$, $p=0.264$). Las correlaciones que fueron significativas se muestran de la figura 1 a la 7.

Se categorizaron las variables de acuerdo a los valores de personas sanas para el ecocardiograma en diástole DDFVI de 54 mm, DSFVI 36mm, AI 41mm (83) y en el caso de la MVI (354 g/m²) de acuerdo a la media de los pacientes en estudio; por otra parte el NT-proBNP el corte que se considero fue de acuerdo a la media de los pacientes en estudio: menor y mayor de 4.94 pmol/ml, ya que todos sobrepasan los valores reportados en la literatura. Se realizo una prueba de χ^2 pero no fue significativa $p>0.05$.

Se categorizaron a los pacientes de acuerdo a la variable de expansión. Para hombres mayor a 0.46 se consideraban expandidos y para mujeres mayor a 0.5 se consideraban expandidas. De la población total, el 93% fueron expandidos y 7% no expandidos. Para conocer la asociación entre las variables de composición corporal, parámetros ecocardiograficos y BNP de los pacientes expandidos, se hicieron las siguientes correlaciones que se muestran en la Tabla 4.

Se categorizaron los pacientes de acuerdo a la fracción de eyección ventricular izquierda, se considero disfunción sistólica con una fracción de eyección menor a 55% y normal mayor o igual a 55%, para el NT-proBNP se consideraron dos grupos menor y mayor de 4.94 pmol/ml, esta última se muestra en la tabla 5. En donde se puede observar que pacientes en riesgo (fracción de eyección ≤ 55) tienen niveles de NT-proBNP mayores a 4.94 pmol/ml. Con la prueba de χ^2 fue significativa.

TABLA 1

Variables clínicas y bioquímicas de pacientes.

Variables	Total de pacientes n=59	Hombres n=28	Mujeres n=31	Significancia
	X±DS	X±DS	X±DS	
Edad (años)	59.7±8.6	59.0±8.1	60.3±9.1	ns
IMC (kg/cm ²)	24.7±3.6	24.2±3.1	25.1±4.0	ns
ICC	0.95(0.81-1.15)*	0.95(0.91-1.15)*	0.91(0.81-0.96)*	p<0.0001
Tiempo en tratamiento	16(1-66)*	12(2-66)*	16(1-60)*	ns
DPCA (meses)				
Presión sistólica (mmHg)	146.5±24	143±21	149±27	ns
Presión diastólica (mmHg)	84±14	86±13	82±14	ns
Presión media (mmHg)	103±18	102±16	103±20	ns
Magra (%)	43.85±10.61	50.80±10.17	37.57±6.23	ns
Grasa (%)	29.14±8.90	22.85±5.34	34.81±7.57	p<0.0001
Agua corporal total (%)	35.50(6.00- 54.40)*	39.30(30.50- 54.4)*	31.50(6.0-46.0)*	p<0.0001
Agua corporal total (L)	24.70(17.20- 35.20)*	24.55(17.20- 32.80)*	25.10(18.40- 35.20)*	ns
Agua extracelular (%)	26.90(16.70- 33.50)*	27.70(21.80- 33.50)*	26.50(16.70- 31.70)*	ns
Agua extracelular (L)	16.10(11.80-23.30)*	17.05(13.30- 23.30)*	14.8(11.80-18.40)*	p<0.0001
Expansión (AEC/ACT)	0.65(1.09-0.40)*	0.72(1.09-0.61)	0.62(0.75-0.40)*	p<0.0001
Expandidos(%)	93%	100%	7%	ns
NT-proBNP (pmol/ml)	4.94±2.21	4.81±2.36	5.06±2.09	ns
PCR (mg/dl)	0.49(0.09-8.20)	0.50(0.09-8.20)	0.49(0.09-5.83)	ns

*Mediana (Rango), IMC. Índice de masa corporal, ICC Índice cintura cadera, PCR Proteína C Reactiva.

TABLA 2

Variables ecocardiograficas de los pacientes en estudio.

Parámetro	Total de pacientes	Hombres	Mujeres	Significancia
MVI (g/m ²)	272.61±81.88	293.32±72.10	253.91±86.73	ns
FE (%)	60±11	62±12	58±10	ns
FAC (%)	33±7	34 ±7	32 ±6	ns
DDFVI (mm)	48.71±6.22	51.00±5.88	46.65±5.86	ns
DSFVI (mm)	32.00(52-19)*	32.0(52.0-19.0)*	33.0(42.0-20.0)*	ns
VSF (ml)	42.00(132-12)*	42(132-12)*	41(82-14)*	ns
VDF (ml)	115.06±33.25	129.40±30.67	101.77±30.32	ns
PPVID (mm)	12.22±2.80	12.29±2.64	12.16±2.98	ns
PPVIS (mm)	15.95±3.90	16.43±4.39	15.51±3.41	ns
AI(mm)	37±6	39±7	36±5	ns

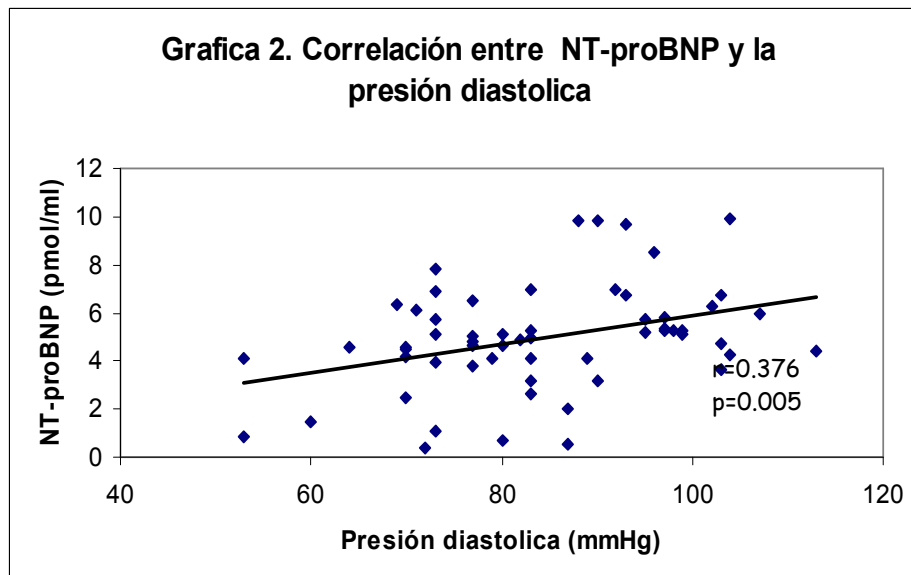
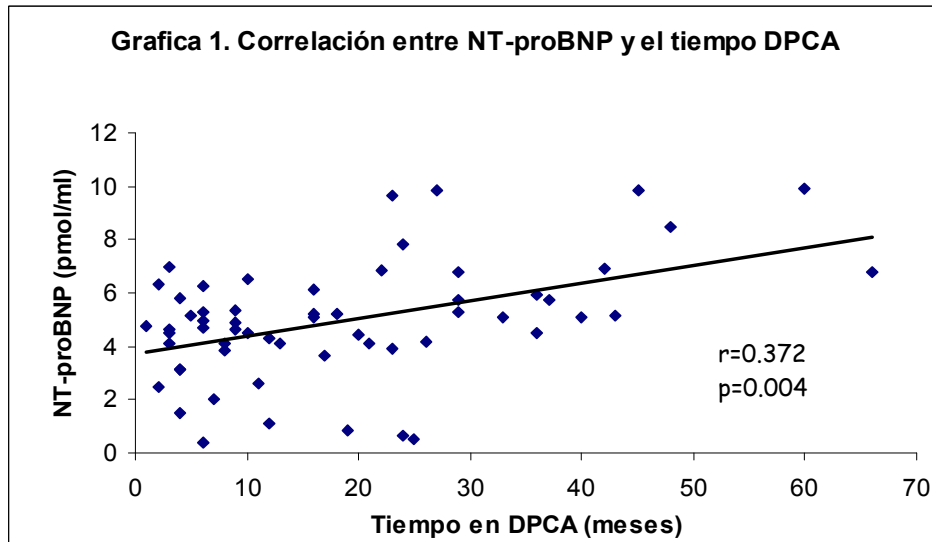
*Mediana (rango). MVI Masa ventricular izquierda . FE fracción de eyección, FAC fracción de acortamiento ,DDFVI Diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo, DSFVI Diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo, VSF volumen sistólico final, VDF volumen diastólica final, PPVID Pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole, PPVIS pared posterior ventricular izquierda en sístole, AI diámetro auricular izquierdo.

TABLA 3

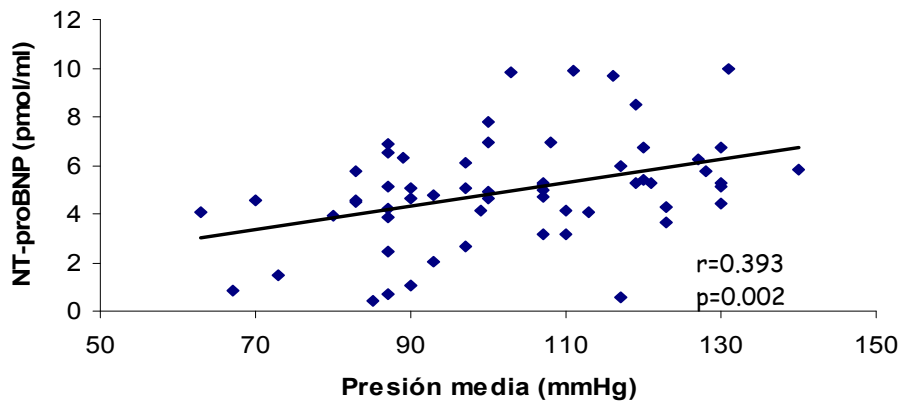
Correlaciones bivariadas entre NT-proBNP con variables clínicas y ecocardiográficas

Variable	Paramétricas (Pearson)	
	r	P
Edad (años)	-0.070	0.597
Tiempo en DPCA(meses)	0.372*	0.004*
IMC (kg/cm ²)	-0.051	0.699
Presión sistólica (mmHg)	0.248	0.058
Presión diastólica (mmHg)	0.364	0.005
Presión media (mmHg)	0.393	0.002
ACT (L)	0.080*	0.540*
AEC (%)	0.170*	0.198*
MVI	0.136	0.309
FE	-0.316	0.015
FAC	-0.282	0.030
DDFVS(mm)	0.092	0.487
DSFVI (mm)	0.058*	0.660*
AI (mm)	0.335	0.009
PPVIS(mm)	0.319	0.014
Log PCR	0.281	0.031

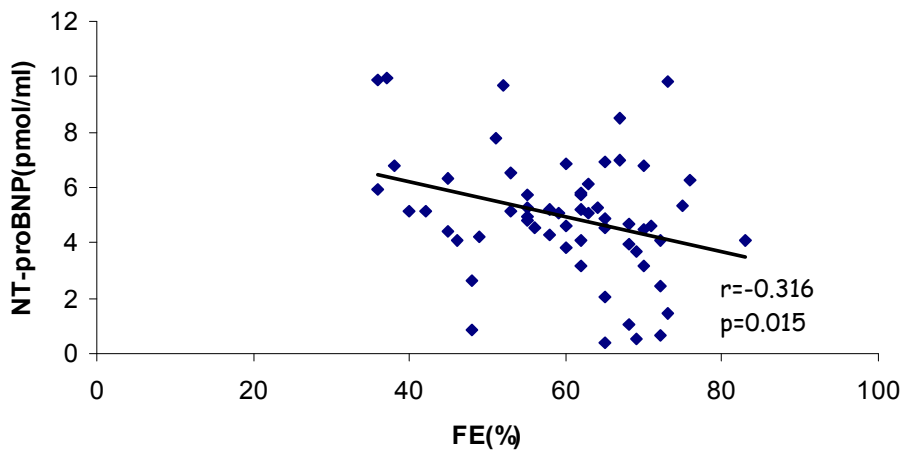
*Coeficiente de correlación de Spearman. IMC Índice de Masa corporal, ACT agua corporal total, AEC agua extracelular, FE fracción de eyección, FAC fracción de acortamiento, DDFVIS diámetro diastólico final ventricular izquierdo, DSFVI diámetro sistólico final ventricular izquierdo, AI diámetro auricular izquierdo, PPVIS pared posterior ventricular izquierda en sístole, log PCR Proteína C-Reactiva.

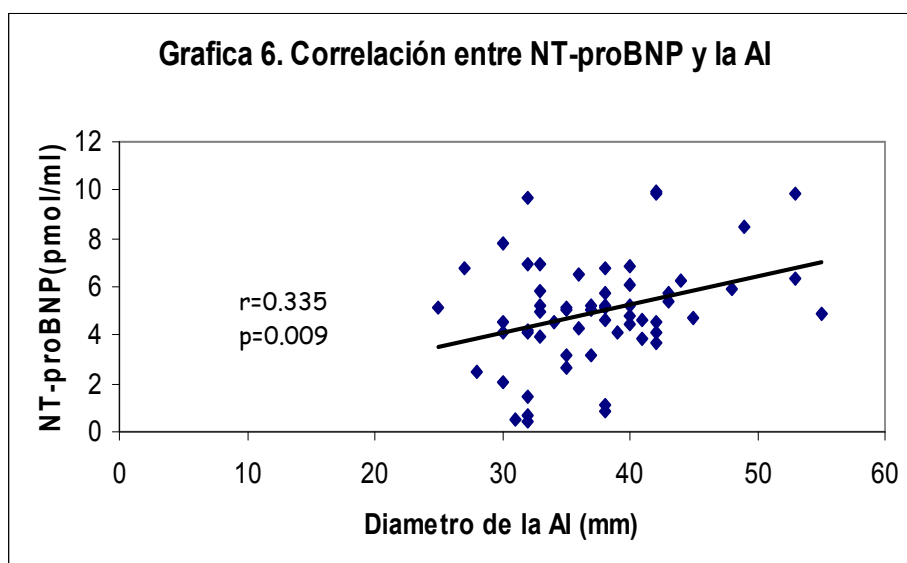
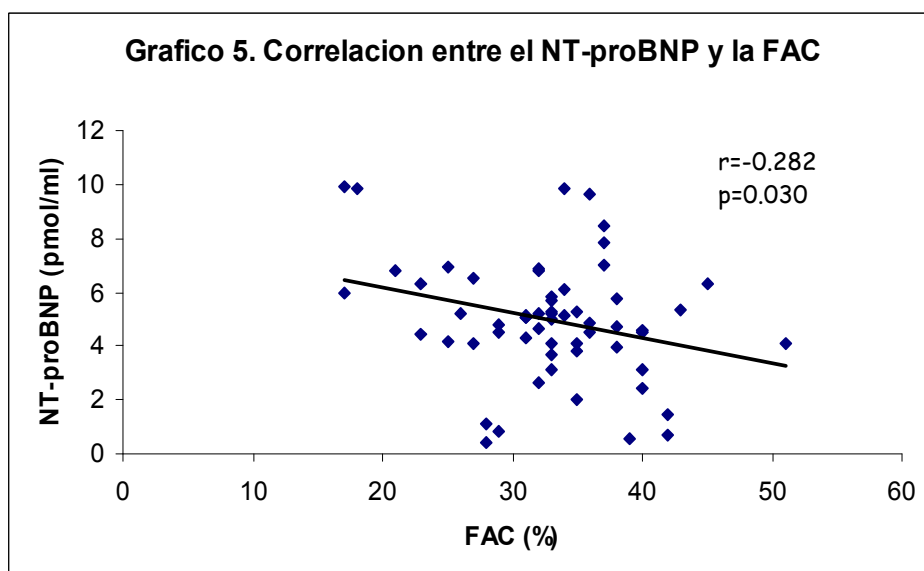


Grafica 3. Correlación entre el NT-proBNP y la presión media



Grafica 4. Correlación entre NT-proBNP y la FE





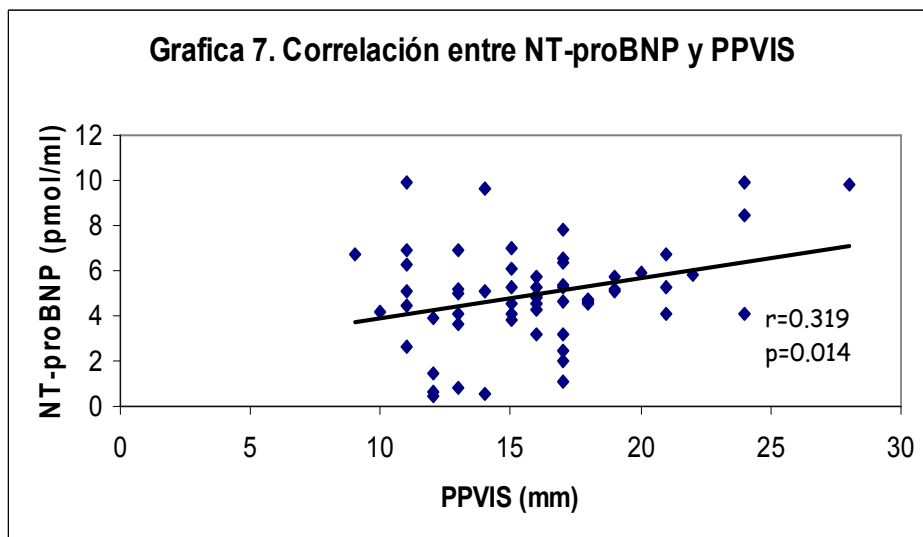


TABLA 4.
Correlaciones entre variables de composición corporal, ecocardiograma y NT-proBNP en pacientes expandidos.

	Variable	r	P
AEC (L)	MVI	0.420	0.001
	VDF	0.366	0.010
	DDFVI	0.448	0.001
	AI	0.332	0.012
EXP	VDF	0.317	0.026
	DDFVI	0.359	0.007
	AI	0.292	0.029
MVI	EXP	0.289	0.031
AI	EXP	0.381	0.004
NT-proBNP	FE	-0.314	0.018
	FAC	-0.283	0.035
	Presión sistólica	0.269	0.045
	Presión diastólica	0.365	0.006
	Presión media	0.399	0.002
	PPVIS	0.326	0.014
	AI	0.335	0.012
	logPCR	0.304	0.023

AEC agua extracelular, MVI masa ventricular izquierda, VDF volumen diastólico final, DDFVI diámetro diastólico final ventricular izquierdo, AI diámetro auricular izquierdo, EXP expansión, FE fracción de eyección, FAC fracción de acortamiento, PPVIS diámetro de la pared posterior ventricular izquierda en sístole.

TABLA 5
Relación entre fracción de eyección y NT-proBNP

%Fracción de eyección.	NT-proBNP		<i>Total</i>
	<4.94pmol/ml	>4.94pmol/ml	
<55%	6	14	20
>55%	23	16	39
Total	29	30	59

χ^2 p=0.035

6. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio nos muestran que el proBNP parece ser un indicador de disfunción ventricular ya que al disminuir la fracción de eyección y acortamiento ventricular aumentan las concentraciones del péptido, así mismo es proporcional a cambios hemodinámicas, como la presión diastólica y media. Anatómicamente correlacionó con el diámetro de las pared ventricular y aurícula izquierda; a pesar de que en este estudio no mostró ser un marcador óptimo de expansión extracelular; los niveles de proBNP se asociaron a PCR que es marcador de inflamación.

En este trabajo se pudo observar que las mujeres tuvieron menor Índice Cintura Cadera con respecto a los hombres (0.91 contra 0.96) como era de esperarse. Un valor mayor de 0.8 se considera riesgoso para tener enfermedad cardiovascular en el caso de mujeres. En el caso de los hombres según este cociente no se encuentran en riesgo de enfermedad cardiovascular ya que fue menor de 1.0 (73).

Con respecto al por ciento de grasa corporal, las mujeres tuvieron mayor cantidad comparada con los hombres, ambos mayor cantidad comparados con sujetos sanos y de la misma edad; para hombres 23% contra 21% en sujetos sanos, en el caso de mujeres 35% contra 31% en sujetos sanos (73). El agua corporal total fue mayor en hombres(39.3%) que en mujeres(31.5%) debido a que las mujeres tienen mayor cantidad de tejidos grasos los cuales contienen menor cantidad de agua; en cuanto al agua extracelular de igual manera fue mayor en hombres (17.05L) que en mujeres (14.80L) y comparados con sujetos sanos (12.19L) tuvieron mayor cantidad (87).

El hecho de que el 93 por ciento de los pacientes estén expandidos presenten niveles elevados de agua extracelular coincide con la hipertrofia de tipo excéntrica y el aumento del volumen de las cámaras ventriculares izquierdas. En este punto cabe mencionar que la masa ventricular izquierda correlacionó con el agua extracelular, por el contrario no existió una relación con las presiones sanguíneas ni diastólicas ni sistólicas. Los niveles de NT-proBNP están substancialmente elevados comparados con sujetos sanos, esto podría

indica mayor liberación del péptido debido a mayor distensión ventricular producto de la sobrecarga de volumen en condiciones de hipertrofia.

En cuanto a las variables ecocardiograficas, no existieron diferencias entre género, ya es conocido que en sujetos sanos los parámetros ecocardiograficos difieren entre hombres y mujeres tal es el caso de la masa ventricular izquierda, pero en pacientes con insuficiencia renal crónica hipertrofiaos responden de la misma manera a la patología.

En este estudio se encontró asociación entre los valores de proBNP y el tiempo en diálisis como Zoccali y colaboradores (88). Aunque Woo obtuvo resultados contrarios al respecto (7).

Estos resultados sugieren que entre más tiempo permanece el paciente en diálisis, esta expuesto en mayor proporción a la sobrecarga ventricular izquierda tanto de presión como de volumen y la función cardiovascular se va deteriorando provocando mayor liberación del péptido.

La concentración de NT-proBNP correlacionó con la presión diastólica y la presión media esta última tiene relación proporcional con la hipertrofia. Cuando se seleccionaron a los pacientes expandidos existió asociación con la presión sistólica.

Los resultados de este estudio coinciden con los encontrados por Woo et al los cuales encontraron asociación significativa con la presión diastólica (7). Por el contrario hay autores que sólo encontraron asociación con la presión sistólica, o con ninguna (88, 89, 90).

Se ha postulado que la sobrecarga de presión tanto sistólica como diastólica modulan la producción de pro BNP en pacientes que padecen insuficiencia cardiaca e hipertrofia. En miocitos aislados, la tensión diastólica induce la expresión del RNAm para el BNP. Esto soporta la hipótesis de que la distensión miocárdica modula la producción de BNP en pacientes hipertróficos e hipertensos (91).

En este estudio se puede sugerir que el BNP siendo una hormona cardíaca, es secretada en respuesta a un aumento en la presión sanguínea producto de una mayor distensión ventricular. Además que nos anticipa al daño cardíaco simplemente analizando las presiones diastólica y media.

En el presente estudio el NT-proBNP demostró una correlación inversa significativa con la fracción de eyección ($r=-0.32$, $p=0.015$) y fracción de acortamiento ($r=-0.283$, $p=0.030$), ambos parámetros de disfunción sistólica. Diversos autores han demostrado también correlación inversa entre el factor natriurético tipo B y la fracción de eyección: Mallamaci F ($r=-0.42$, $p<0.0001$), Zoccali ($r=-0.40$, $p=0.0001$), Suzuki ($r=-0.51$, $p<0.01$), Richards M ($r=-0.46$, $p<0.001$), Lukowics ($p<0.001$) (92, 88, 93, 49, 89). Algunos autores con fracción de eyección (63, 94) y otros con fracción de acortamiento (91). Este estudio sugiere al NT-proBNP como indicador de disfunción contráctil, a mayor disfunción contráctil mayor liberación del péptido lo cual se corroboró en los resultados presentados en la tabla 5.

En estos pacientes con IRC efectivamente la liberación del péptido se da en respuesta a alteraciones del tejido cardíaco y a la disfunción contráctil ventricular izquierda.

La importancia clínica de que en pacientes con hipertrofia exista una correlación entre el péptido natriurético tipo B y la fracción de eyección radica en que tanto la hipertrofia como la disfunción sistólica son fuertes predictores de mortalidad cardiovascular en la población en diálisis (95).

Los resultados muestran una correlación entre el péptido natriurético y el diámetro de la aurícula izquierda (AI), coinciden con los encontrados por Lukowicz en 2004 (89). La aurícula izquierda está íntimamente relacionada con el ventrículo izquierdo y siendo este último el sitio de liberación del péptido, es razonable pensar que al aumentar el diámetro de la aurícula aumentara la sobrecarga del ventrículo lo cual va a provocar mayor liberación del BNP y consecuentemente habrá mayor concentración de NT-proBNP en circulación. Aunque también es posible pensar, además de que se reporta en la literatura, que cierta proporción del péptido se libera desde las aurículas (25, 63).

Las concentraciones de NT-pro BNP correlacionaron con el diámetro de la pared posterior ventricular izquierda en sístole estos resultados coinciden con los reportados por Vanderheyden, Sutovski y Sayama (91, 96, 97).

Se conoce que la producción de proBNP es regulada transcripcionalmente por la fuerza que ejerce en la pared cardiaca ventricular la sobrecarga de volumen (25), esto es acorde con la asociación encontrada en este estudio entre el péptido y el diámetro de la pared en sístole en pacientes con hipertrofia excéntrica.

Los niveles de PCR en el 66% de los pacientes están elevados esto se podría deber a la influencia de diversos factores como son: hipertensión, aumento de la grasa corporal, infecciones crónicas, diabetes, insuficiencia cardiaca, daño a tejidos, factores asociados al proceso de diálisis entre otros (79).

La enfermedad cardiovascular esta ligada al proceso inflamatorio debido a la alteración en la composición, función y estructura de proteínas plasmáticas y endotelio lo cual favorece el daño vascular (80); en este estudio la asociación entre PCR y NT-proBNP sugiere una relación entre daño cardiaco y proceso inflamatorio; estudios similares fueron realizados por Conen et al donde proponen emplear ambos marcadores para el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda, de igual manera, Apple y colaboradores sugieren estratificar la población con IRC en riesgo de evento cardiovascular mediante el uso de estos dos marcadores (98, 99).

Cuando se seleccionaron los pacientes expandidos se encontró asociación entre composición corporal y ecocardiograma lo cual se muestra en la tabla 4.

En este estudio no se encontró correlación entre BNP y agua extracelular como otros autores (7), no hubo relación estadísticamente significativa entre las concentraciones de este y la edad. Así mismo no hubo diferencia entre mujeres y hombres. Estos resultados coinciden con los encontrados por Akiba (90). Sin embargo otros autores demuestran una correlación entre NT-pro BNP, edad y genero(88, 89, 100, 49).

Probablemente se deba a la influencia de otras variables como son, el uso de diuréticos, la remoción e ingesta de sodio, el uso de antihipertensivos, el tiempo en DPCA de cada paciente. Las muestras se tomaron posteriores a la diálisis, es decir después de la remoción de fluidos; además de que varios autores mencionan al ANP como un mejor marcador de volumen corporal comparado con el BNP (24, 33).

Diversos autores han mencionado que el BNP es mejor marcador de disfunción ventricular izquierda que de volumen corporal, para este último es más representativo el ANP, en un futuro se podrían conjuntar ambos tanto el ANP como el BNP para el diagnóstico de estos pacientes.

7. CONCLUSIONES

El NT-proBNP es un marcador bioquímico asociado con el tiempo en tratamiento de diálisis peritoneal continua ambulatoria, con la disfunción ventricular izquierda sistólica, fracción de eyección y acortamiento, además de diámetro auricular izquierdo y de la pared posterior ventricular izquierdo. Así mismo correlacionó con la proteína C reactiva que es un marcador bioquímico de inflamación, a pesar de que en este estudio el NT-proBNP no mostró ser un marcador de volumen extracelular; por último hubo asociación con parámetros hemodinámicos como son las presiones sanguíneas.

El NT-proBNP es una prueba mas fácil, rápida y susceptible de realizar en la mayoría de los laboratorios clínicos y que está estrechamente relacionado con la disfunción sistólica, que es causa de mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal crónica.

Como perspectiva es necesario hacer más estudios con este lineamiento pero con un mayor número de pacientes para probar su utilidad diagnóstica.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Maisonneuve Patrick, M.D., Lawrence Agodoa, et al. Distribution of Primary Renal Diseases Leading to End-Stage Renal Failure in the United States, Europa, and Australia/ New Zealand : Results From an International Comparative Study. **American Journal of Kidney Disease** 2000 , No 1 35:157-165
- 2.- US Renal Data System: USRDS 1999 Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, M.D. **Am J Kidney Dis** 1999 5:134-150
- 3.- Gilberston DT, Liu J, Xue JL, et al. Projecting the Number of Patients with End -Stage Renal Disease in the United States to the Year 2015. **J Am Soc Nephrol** 2005 47:342-365
- 4.- Su-Hernández L, Abascal-Macias A, Mendez-Bueno FJ, Paniagua R, Amato D. Epidemiologic and demographic aspects of peritoneal dialysis in Mexico. **Perit Dial Int.** 1996; 16: 362-365
- 5.- Amato JD, Paniagua JR, Alvarez AC, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican Population. **Kidney International** 2005 Vol 98, Supplement 97: S11-S17.
- 6.- Lameire Norbert, Raymond C, Van Loo Ann, et al. Cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients: The size of the problem. **Kidney International** 1996 Vol 50 Suppl 56: S28-S36
- 7.- Woo L S, Ho JS, Jung LH, et al .Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration on Assessment of Hydration Status in Hemodialysis Patient. **American Journal Kidney Disease** 2003, Vol 41, No 6: 1257-1266.
- 8.- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease:evaluation, clasification, and stratification. **Am J Kidney Dis** 2002; 39(2 Suppl 1):S1-266
- 9.- Montenegro J, Olivares J, Palomo S. Manual La diálisis peritoneal. España 1999 Vol 1 : 217-244
- 10.- Geerlings W, Tufveson G, Ehrich JHH, et al. Report of management of renal failure in Europe, XXIII. **Nephrol Dial Transplant** 1994, 9 (supl 1):16-25,
- 11.- Mazzuchi N, Schwedt E, Fernández JM, et al. Latin America registry of dialysis and renal transplantation :1993 annual dialysis data report. **Nephrol Dial Transplant** 1997 12:2521-27,
- 12.- US Renal Data System. Treatment modalities for ESRD patients. **Am J Kidney Dis** 1997 30, (sup 1):S54-S66,
- 13.- Valderrano F, Jones EHP, Mallick NP. Report on management of renal failure in Europe, XXIV, 1993. **Nephrol Dial Transplant** 1995 10 (Suppl 5):1-25.
- 14.- Parfrey S P, Foley RN, The Clinical Epidemiology of Cardiac Disease in Chronic Renal Failure J **Am Soc Nephrol** 1999 10:1606-1615,
- 15.- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. **J Am Soc Nephrol** 1998; 9(Suppl 1):S16-S23

- 16.- Rostand SG, Kirk KA, Rustky EA: Dialysis-associated ischemic heart disease: Insights from coronary angiography. **Kidney International** 1984; 25: 653-659
- 17.-Fuster Valentin MD, Wayne Alexander R, et al. El Corazón. Mc Graw Hill. 10ª edición Vol II, Madrid España 2002
- 18.- Oliveri Raúl Insuficiencia Cardíaca Editorial Medica Panamericana, Buenos Aires Argentina 1999 pp 7-18, 21-58.
- 19.- Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al. U curve association of blood pressure and mortality in haemodialysis patients . **Kidney International** 1998; 54:561-569.
- 20.- Zoccali Carmine, Dunea George, Hypertension and cardiovascular disease in ESRD Patients. Available from: (<http://www.hdcn.com/cfr/hypertension>), 2000
- 21.- Silverbeg DS, Wexler D, Blum B, Iaina A. Anemia in chronic kidney disease and congestive heart failure. **Blood Purif.** 2003; 21 :124-130
- 22.- De Bold A.J, Borenstein HB, Veressand AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic reponse to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. **Life Sci** 1981 28: 89-94
- 23.- Yandle T.G, Richards AM, Nicholls MG, et al. Metabolic clearance rate and plasma half life of alpha-human atrial natriuretic peptide in man. **Life Sci** 1986, 38:1827-1833
- 24.- Joffy Sergel, Rosner Mitchell. Natriuretic Peptides in ESRD . **Am J Kidney Dis** 2005 Vol 46, No 1 : 1-10
- 25.- Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey D, Natriuretic Peptides, Their Receptors, and Cyclic Guanosine Monophosphate-Dependent Signaling Functions. **Endocrine Reviews** 2006 27(1): 47-72,
- 26.- Levin ER, Gardner GD, Samson WK. Natriuretic peptides. **New England Journal of Medicine** 1998, 339:321-328
- 27.- Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. **Circulation** 1992; 86:1081-1088
- 28.- Shapiro P . Brainm, Chen Horng, Burnett JC, et al . Use of Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration to Aid in the Diagnosis of Heart Failure. **Mayo Clin Proc** 2003 ;78: 481-486
- 29.- Cameron V A, Ellmers L J, Minireview: Natriuretic Peptides during Development of the Fetal Heart and Circulation . **Endocrinology** 2003 144 (6) :2191-2194.
- 30.- Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. **Am Heart J** 1998; 135:914-923
- 31.- Zeidel ML Kikeri D, Silva P, et al: Atrial natriuretic peptides inhibit conductive sodium uptake by rabbit inner medullary collecting duct cells. **J Clin Invest** 1988 82:1067-1074.
- 32.- McFarlane SI, Winer N, Sowers JR Roel of the Natriuretic Peptide System in Cardiorenal Protection. **Arch Intern Med** 2003 Dec 8/22 Vol 163: 2696-2704,

- 33.- Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. **Circulation** 1993; 87:464-469.
- 34.- Brewster UC, Setaro JF, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease status. **Am J Med Sci.** 2003; 326:15-24.
- 35.- Hostetter TH, Ibrahim HN. Aldosterone in chronic kidney and cardiac disease. **J Am Soc Nephrol** 2003; 14:2395-2401
- 36.- Dzay VJ, Theodore Cooper Lectura: tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hipótesis. **Hypertension** 2001; 37: 1047-1052
- 37.- Kim S, Ohta K, Hamaguchi A, Yukimura T, Miura K, Iwao H. Angiotensin II induces cardiac phenotypic modulation and remodeling in vivo in rats. **Hypertension** 1995, 25:1252-1259
- 38.- Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. **N Engl J Med** 2001, 345 : 1689-1697
- 39.- McCullough P, Kuncheira J, et al. Diagnostic and Therapeutic Utility of B-type Natriuretic Peptide in Patients with Renal Insufficiency and Decompensated Heart Failure. **Reviews in Cardiovascular Medecine** 2004; 5: 16-25
- 40.- Chen HH, Burnett JC. The natriuretic peptides in heart failure: diagnostic and therapeutic potentials. **Pro Assoc Am Physicians** 1999; 111: 406-416
- 41.- Aronson D, Burger AJ. Intravenous nesiritide (human B-type natriuretic peptide) reduces plasma endothelin-1 levels in patients with decompensated congestive heart failure. **Am J Card** 2002; 90:435-438.
- 42.- Hang C, Metzela A, Kochs M, et al. Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure. **Clin Cardiol** 1993 16:553-557,
- 43.- Hunt P.J, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain Natriuretic Peptide (proBNP) circulates in Human Plasma. **Biochem Biophys Res Commun** 1995. 214: 1175-1183
- 44.- Hino Jun, Teteyama H. Isolation and identification of human brain natriuretic peptides in cardiac atrium. **Biochem Biophys Res Commun** 1990 167:693-700
- 45.- Kambayashi Yoshikazu, Nakao Kazuo, Mukoyama M, Saito Yoshihiko, Ogawa Yoshihiro. Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium. **FEBS Letters** 1990 259:341-345
- 46.- De Denus S, Pharand C, Williamson D. Brain Natriuretic Peptide in the management of heart failure. **Chest Journal** 2004; 125:2: 652-668
- 47.- Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. **Am J Cardiol** 2002; 90: 254-258

- 48.- Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. **J Am Coll Cardiol** 2002; 40: 976-982
- 49.- Richards Mark, Nicholls G, Espiner E, et al. Comparison of B-type Natriuretic Peptides for Assessment of Cardiac Function and Prognosis in Stable Ischemic Heart Disease. **Journal of the American College of Cardiology** 2006, Vol 47, No 1: 52-60
- 50.- 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 Clinic Proceedings** 2001;76:1111-1119
- 51.- Akiba T, Tachibana K, Togashi K, et al. Plasma Human Brain natriuretic peptide in chronic renal failure. **Clin Nephrol** 1995; 44(suppl 1):S61-64
- 52.- McCullough PA, Duc P, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. **Am J Kidney Dis** 2003; 41:571-579
- 53.- Buckley M, Sethi D, Markandu N, et al :Plasma concentrations and comparisons of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in normal subjects, cardiac transplant recipients and patients with dialysis-independent and dialysis-dependent chronic renal failure. **Clin Sci** 1992 83 :437-444,
- 54.- Mallamaci Francesca, Zoccali C, Tripepi G, et al Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. **Kidney International** 2001, Vol 59: 1559-1566.
- 55.- Davis M, Espiner E, Richards G, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assesment of acute dyspnoea. **Lancet** 1994 343:440-444.
- 56.- Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptid assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting dyspnea. **J Am Coll Cardiol** 2002; 39: 202-209
- 57.- Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. **J Am Coll Cardiol** 2001; 37:379-385
- 58.- Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, et al. Utility of B-type natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. **Am J Med** 2001; 111:274-279.
- 59.- Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. **Circulation** 2002; 105:2393-2397
- 60.- Silver MA, Maisel A, Yancy CW, et al :BNP Consensus Panel 2004 :A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatmaent monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. **Congest Heart Fail** 2004 10 (Supl 3): S1-S30,
- 61.- Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. **Hypertension** 1996;28:988-994.

- 62.- Maisel A. B-type natriuretic peptide levels; diagnostic and pronostic in congestive heart failure: what's next? **Circulation** 2002; 105:2328-2331
- 63.- Costello-Boerrigter L, Boerrigter G, Redfield M, et al. Amino Terminal pro-B-type Natriuretic Peptide and B-type Natriuretic Peptide in the General Community . **Journal of the American College of Cardiology** 2006, No 2, 47: 52-60.
- 64.- Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al. Rapad transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy: evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload . **J Clin Invest** 1995; 96:1280-1287.
- 65.-Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Yandle TG. The Role of the Circulation in Processing pro-Brain Natriuretic Peptide (proBNP) to Amino-Terminal BNP and BNP-32. **Peptides** 1997 Vol 18 (10):1475-1481
- 66.- Biomedica Groupe. Enzyme Immunoassay of the Quantitative Determination of NT-proBNP in Biological Fluids. Available in www.bmgrp.com
- 67.- Osajima A, Okasaki M, Kato H, et al. Clinical significance of natriuretic peptides and cyclic GMP in hemodialysis patients with coronary artery disease. **Am J Nephrol** 2001 21:112-119,
- 68.- Nishikimi T, Futoo Y, Tamano K, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels in chronic hemodialysis patients: Inlfuence of coronary artery disease. **Am J Kidney Dis** 2001 37:1201-1208,
- 69.- Whitney Eleanor Noss, Cataldo Balog Corinne Rolfes Rady Sharon. Undestanding Normal and Clinical Nutrition . Fifth Edition . International Thomson Editores México D.F. 1998 pp 266
- 70.- Negri AL, Barone R, Bogado CE, Zanchetta JR. Relationship between weight, body composition and bone mass in peritoneal dialysis. **Nefrology** 2005; 25(3):269-74.
- 71.- Pupim LB, Flakoll PJ, Majchrzak KM, Aftab Guy DL, Stenvinkel P, Ikizler TA. Increased muscle protein breakdown in chronic hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. **Kidney International** 2005 Oct; 68(4):1857-65
- 72.- Dumler F, Kilates C. Body composition analysis by bioelectrical impedance in chronic maintenance dialysis patients: comparisons to the National Health and Nutrition Examination Survey III. **Am J Kidney Dis** 2003 Jul; 42 (1 Suppl):30-5
- 73.- Bodystat . Users guide for QuadScan 4000 y Multiscan 5000 Body Composition & Fluid Measuring Devices. Available in www.bodystat.com
- 74.- Chumlea WC . Anthropometric and body composition assesment in dialysis patients. **Semin Dial** 2004 Nov-Dec; 17(6):466-70
- 75.- Flakoll PJ, Kent P, Neyra R, Levenhagen D, Chen KY, Ikizler TA, Bioelectrical impedance vs air displacement plethysmography and dual energy X-ray absorptiometry to determine body composition in patients with end-stage renal disease. **JPEN J Parenter Enteral Nutr** 2004 Jan-Feb; 28:13-21

- 76.- Feigenbaum Harvey M.D. Ecocardiografía Editorial Medica Panamericana Buenos Aires, Argentina 1994, pp 142-171
- 77.- Davidsohn Israel , Henry Bernard J, Todd-Sanford .Diagnóstico Clínico por el laboratorio Salvat Editores 6a Edición Barcelona España 1981, Vol 1, pp 1269
- 78.- Ledue Thomas B, Rifai Naduer. Preanalytic and Analytic Sources of Variations in C-reactive Protein Measurement: Implications for Cardiovascular Disease Risk Assessment. **Clinical Chemistry** 2003 49: 1258-1271.
- 79.- Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: What is the role of interleukin-6? **Kidney International** 2002, Vol 61, (Supplement 80): S103-S108
- 80.- Kaysen George A. The Microinflammatory State in Uremia: Causes and Potential Consequences **J Am Nephrol** 2001 12:1549-1557,
- 81.- Sistema Array 360 Manual de Operación Beckman Instruments , Copyright 1992.
- 82.- Constantijn J, Konings, Jeroen P, et al . Effect of icodextrin on volume status, blood pressure and echocardiographic parameters :a randomized study. **Kidney International** 2003 . 63: 1556-1563
- 83.- Oh JK, James B, Sewald A, Tajik J, Eco-Manual Mayo Foundation Madrid España 2004, pp 257-264
- 84.- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. **Kidney International** 1995. Vol 47: 186-192
- 85.- Dahan Michel, MD, Pascal Siohan, et al. Relationship Between Left Ventricular Hypertrophy, Myocardial Contractility, and Load Conditions in Hemodialysis Patients: An Echocardiographic Study, **American Journal of Kidney Diseases** 1997 Vol 30, No 6: 780-785.
- 86.- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, III, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **Circulation** 2003; 107:499-511
- 87.- Pullicino E, Coward WA and Elia M . The potential use of dual frequency bioimpedance in predicting the distribution of total body water in health and disease. **Clinical Nutrition** 1992, Vol 11: 69-74
- 88.- Zoccali Carmine, Mallamaci Francesca, Benedetto FA, Tripepi G, et al. Cardiac Natriuretic Peptide are Related to Left Ventricular Mass and Function and Predict Mortality in Dialysis Patients **J Am Soc Nephrol** 2001 ; 12:1508-1515,
- 89.- Lukowics TV, Fischer M, Hense HW, et al BNP as a marker of diastolic dysfunction in the general population: Importance of left ventricular hypertrophy **J Am Coll Cardiol** 2004 ; 44(12):2349-54,

- 90.- Akiba T, Tachibana K, Togashi K, et al. Plasma Human Brain natriuretic peptide in chronic renal failure. **Clin Nephrol** 1995;44(suppl 1):S61-64
- 91.- Vanderheyden M, Goethals M, et al. Wall stress modulates brain natriuretic peptide production in pressure overload cardiomyopathy. **Am J Cardio** 2003 Dec 15;92(12): 1434-8
- 92.- Mallamaci Francesca, Zoccali C, Tripepi G, et al Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. **Kidney International** 2001, Vol 59 : 1559-1566.
- 93.- Suzuki T, Yamaoki K, et al. Screening for cardiac dysfunction in asymptomatic patients by measuring B-type natriuretic peptide levels
- 94.- Celinski R, Cholewinski W, Stefaniak B, et al . Relationship between plasma BNP levels and left ventricular diastolic function as measured by redionuclide ventriculography in patients with coronary artery disease. **Nuc Med Rev East Eur.** 2004;7 (2):123-8
- 95.- Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure: the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. **Circulation** 1993; 87: V15-V16
- 96.- Sutovski I, Katoh T, Ohno T, et al Relationship between brain natriuretic peptide, myocardial wall stress, and ventricular arrhythmia severity . **Am J Cardiol** 2003 Dec 15; 92 (12):1434-8.
- 97.- Sayama H, Nakamura Y, Saito N, et al. Relationship between left ventricular geometry and brain natriuretic peptide levels in elderly subjects. **Gerontology** 2000 Mar-Apr; 46(2):71-7
- 98.- Conen David, Zeller Andreas, Pfisterer Mathias, Martina Benedict. Usefulness of B-type Natriuretic Peptide and C-Reactive Protein in Predicting the Presence or Absence of Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Systemic Hypertension. **Am J Cardiol** 2006.97:249-252.
- 99.- Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Multi-Biomarker Risk Stratification of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide, High-Sensitivity C-Reactive Protein, and Cardiac Troponin T and I in End-Stage Renal Disease of All-Cause Death. **Clinical Chemistry** 2004. 50:12 2279-2285.
- 100.- Mottram PM, Leano R, Marwick TH Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function. **Jpn Heart J.** 2000 Mar; 41(2):205-14

9. ANEXOS

ANEXO I

TABLA A

Clasificación de las actividades metabólicas.

Nivel de Actividad	General	Actividades
Muy Baja Movimiento restringido	Generalmente inactivo	Reposo, relajado, sentarse, escribir, manejar.
Baja/Media Trabajo ligero o de oficina.	Actividades de recreación de corta duración y baja intensidad.	Ciclismo (9km/h), golf, tenis, caminata (4km/h), bolos, excursiones.
Media Recreación de fin de semana	Actividades esporádicas recreacionales de corta duración y moderada intensidad.	Aeróbica (baja intensidad), ciclismo (14km/h), gimnasia ligera, alpinismo, nadar, tenis (competitiva), bailar.
Media/Alta Ejercicio moderado	Actividad ocupacional moderada y ejercicio moderado tres veces por semana.	Basketball, ciclismo (18-22 km/h), remo vigoroso, baile de música disco, artes marciales, handball, correr (8-10 km/h), caminata (8-10 km/h)
Muy alta Ejercicio extenuante de nivel competitivo.	Actividad ocupacional consistente y ejercicio vigoroso cuatro veces por semana.	Aeróbicos (alta intensidad), ciclismo (24-32 km/h), squash, hockey, handball, futbol soccer, correr (11-14 km/h), nadar (46-64 metros/min).

ANEXO II

TABLA B

Clasificación del transporte peritoneal

Transporte clasificación	Cociente D/P Creatinina	Glucosa (mg/dl)	Volumen (ml)	Ultrafiltración neta (ml)
Alto	0.82-1.03	230-501	1580-2084	(-)470-35
Medio-alto	0.66-0.81	502-722	2085-2.367	35-320
Medio	0.65	723	2.368	320
Medio-bajo	0.50-0.64	724-944	2.369-2.650	320-600
Bajo	0.34-0.49	945-1214	2.651-3.326	600-1276

D/P=dializado/plasma

ANEXO III

El contenido del Kit diagnóstico Nt-proBNP es lo siguiente:

TABLA C
Contenido del kit diagnóstico de Nt-proBNP

Contenido	Componentes del kit	Cantidad
Placa	Anticuerpos policlonales anti NT-proBNP (8-29) adheridos a los pozos de la placa y empacados en una bolsa de aluminio con desecante.	Prueba para 96 muestras
Amortiguador de Lavado (Wash Buffer)	Amortiguador de lavado concentrado.	1x100mL
Amortiguador de Ensayo (Assay Buffer)	Amortiguador de ensayo listo para utilizarse.	1x100mL
Estándar	Liofilizado de NT-proBNP humano sintético, concentración exacta después de la reconstitución.	1 vial liofilizado cuya concentración una vez reconstituido es de 1000fmol/ml.
Control	Liofilizado de NT-proBNP sintético humano, concentración exacta después de la reconstitución.	1 vial liofilizado
Conjugado	NT-proBNP-HRPO sintética, color rojo, listo para emplearse.	1x6mL
Sustrato	Solución TMB lista para emplearse	1x22mL
Solución Stop	Ácido Sulfúrico listo para usarse.	1x7mL

ANEXO IV

Ajuste de ópticas

El procedimiento que se cita a continuación se realiza de igual forma tanto para óptica derecha como izquierda.

Se tienen dos patrones para el ajuste de las ópticas, con el patrón negro se ajusta el punto "cero" de la línea base; con el patrón 120 se obtienen los ajustes de las ganancias de la 1 a la 4 y el rango de porcentaje de ajuste.

Los resultados correspondientes a ganancias 1,2 y 3 deberán ser de 120 ± 3 , y ganancia 4 debe decir "EXCESO". El rango del porcentaje de AJUSTE % esta entre +15% y -15%.