

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS
MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA DE
SERVICIOS EN LABORATORIO (2da Versión)



**UTILIDAD DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO DEL TIPO B (BNP)
Y PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B AMINOTERMINAL
(NT-proBNP) COMO BIOMARCADORES DE RIESGO DE
INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES ADULTOS**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MASTER EN
BIOQUIMICA CLINICA Y GERENCIA EN SERVICIOS DE LABORATORIO**

Presentado por: Lic. Yeny Margoth Cutily Quelca

LA PAZ – BOLIVIA

2023

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS
MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA DE
SERVICIOS EN LABORATORIO (2da Versión)



**UTILIDAD DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO DEL TIPO B (BNP)
Y PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B AMINOTERMINAL
(NT-proBNP) COMO BIOMARCADORES DE RIESGO DE
INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES ADULTOS**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MASTER EN
BIOQUIMICA CLINICA Y GERENCIA EN SERVICIOS DE LABORATORIO**

Presentado por: Lic. Yeny Margoth Cutily Quelca

TUTOR

ELIA SOLEDAD MENDOZA OCAMPO, M.Sc.

LA PAZ – BOLIVIA

2023



MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA DE SERVICIOS EN LABORATORIO
ACTA DE CALIFICACIÓN DEL DOCUMENTO DE TESIS
EQUIVALENTE AL 80%

Fecha: La Paz, 12 de octubre de 2023
Programa: Maestría en Bioquímica Clínica y Gerencia de Servicios en Laboratorio
Título del Tema: -UTILIDAD DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO DEL TIPO B (BNP) Y PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B AMINOTERMINAL (NT-proBNP) COMO BIOMARCADORES DE RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES ADULTOS-
Postulante: Lic. Yeny Margoth Cutily Quelca
Tutor: M.Sc. Elia Soledad Mendoza Ocampo
Tribunal: Silvia Zambrana Santander Ph.D.

Nº	CALIFICACIÓN SOBRE EL 100% EN BASE A:	PORCENTAJE	CALIFICACIÓN
1	Valoración de la discusión de los resultados. Rigor científico Correspondencia de las conclusiones con los objetivos planteados	30%	28
2	Valoración del cumplimiento de requisitos metodológicos	20%	18
3	Valoración de la importancia, interés y actualidad de la temática estudiada en el plano nacional e internacional y el impacto social que produce este estudio	20%	20
4	Bibliografía	20%	18
5	Claridad del documento presentado	10%	7
TOTAL		100%	91
Comentarios: Temática relevante y de mucha importancia.			

NOTA.- La calificación mínima de aprobación es de 71%

FIRMA REVISOR



MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA DE SERVICIOS EN LABORATORIO
ACTA DE CALIFICACIÓN DEL DOCUMENTO DE TESIS
EQUIVALENTE AL 80%

Fecha: La Paz, de de 2023
Programa: Maestría en Bioquímica Clínica y Gerencia de Servicios en Laboratorio
Título del Tema: **-UTILIDAD DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO DEL TIPO B (BNP) Y PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B AMINOTERMINAL (NT-proBNP) COMO BIOMARCADORES DE RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES ADULTOS-**
Postulante: Lic. Yeny Margoth Cutily Quelca
Tutor: M.Sc. Elia Soledad Mendoza Ocampo
Tribunal: M.Sc. Mario Chavez Ramos

Nº	CALIFICACIÓN SOBRE EL 100% EN BASE A:	PORCENTAJE	CALIFICACIÓN
1	Valoración de la discusión de los resultados. Rigor científico Correspondencia de las conclusiones con los objetivos planteados	30%	25 %
2	Valoración del cumplimiento de requisitos metodológicos	20%	15 %
3	Valoración de la importancia, interés y actualidad de la temática estudiada en el plano nacional e internacional y el impacto social que produce este estudio	20%	10 %
4	Bibliografía	20%	15 %
5	Claridad del documento presentado	10%	10 %
TOTAL		100%	75 %

Comentarios:

- Se debe adecuar el formato APA 7ma. en cuanto a citas, subtítulos, etc
- conseguir algunos aspectos de la redacción científica.
- El trabajo revisa de importancia clínica científica. sería oportuno explicar la población y muestra en posteriores estudios.

NOTA.- La calificación mínima de aprobación es de 71%

Dr. Mario Aldo Chavez Ramos
 DOCENTE HEMATOLOGÍA Y
 BANCO DE SANGRE FCFB - UMSA
 TEL. CH - 360 C.B.F.L.P. - 2918

FIRMA REVISOR





MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA DE SERVICIOS EN LABORATORIO
ACTA DE CALIFICACIÓN DEL DOCUMENTO DE TESIS
EQUIVALENTE AL 80%

Fecha: La Paz, de de 2023
Programa: Maestría en Bioquímica Clínica y Gerencia de Servicios en Laboratorio
Título del Tema: **“UTILIDAD DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO DEL TIPO B (BNP) Y PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B AMINOTERMINAL (NT-proBNP) COMO BIOMARCADORES DE RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES ADULTOS”**
Postulante: Lic. Yeny Margoth Cutily Quelca
Tutor: MSc. Elia Soledad Mendoza Ocampo
Tribunal: MSc. Claudia Heredia Chucatinay

Nº	CALIFICACIÓN SOBRE EL 100% EN BASE A:	PORCENTAJE	CALIFICACIÓN
1	Valoración de la discusión de los resultados. Rigor científico Correspondencia de las conclusiones con los objetivos planteados	30%	23
2	Valoración del cumplimiento de requisitos metodológicos	20%	15
3	Valoración de la importancia, interés y actualidad de la temática estudiada en el plano nacional e internacional y el impacto social que produce este estudio	20%	15
4	Bibliografía	20%	12
5	Claridad del documento presentado	10%	7
TOTAL		100%	72
Comentarios: Se debe realizar correcciones descartas en el documento impreso			

NOTA.- La calificación mínima de aprobación es de 71%

FIRMA REVISOR

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mi Señora Madre por brindarme su apoyo incondicional motivándome a la constante superación. A mi familia por contar con su apoyo en todo momento.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por darme la fortaleza necesaria para culminar mi tesis.

A la M.Sc. Elia Soledad Mendoza Ocampo, por compartir sus conocimientos, experiencias en el proceso de la elaboración de mi tesis, por ser un ejemplo de superación constante y su dedicación a la investigación.

A la Dra. Elma Rossel Gerente General y la Dra. Denise Ulloa Gerente del Laboratorio Clínico LABCLINICS S.R.L, por la autorización, la confianza y el apoyo a los profesionales bioquímicos para generar investigaciones que benefician a la población boliviana.

A Docentes de la Maestría, por proporcionarnos sus conocimientos y experiencias.

A mi familia por su constante motivación.

INDICE

1. INTRODUCCION	10
2. MARCO TEORICO	12
2.1. Fisiología del péptido natriurético tipo B (BNP) y del péptido natriurético tipo B N-terminal (NT-pro BNP) 12	
2.1.1. Estructura química del BNP y NT-proBNP.....	15
2.1.2. Distribución de tejidos del BNP y NT-proBNP.....	16
2.1.3. Receptores de Péptidos Natriuréticos	16
2.1.4. Regulación de la secreción de Péptido Natriurético	19
2.1.5. Degradación de BNP y NT-proBNP.....	20
2.2. BNP y NT-proBNP como biomarcadores clínicos	22
2.2.1. Puntos de corte clínicos de BNP y NT-proBNP.....	22
2.2.2. Evaluación de la gravedad y el pronóstico de la InsuficienciaCardíaca.....	25
2.2.3. Papel terapéutico en la disfunción cardíaca.....	26
2.3. La insuficiencia cardíaca y su relación con la insuficiencia renal(cardiorrenal).....	27
2.3.1. Fisiopatología del Síndrome Cardiorrenal.....	28
2.3.2. Cálculo con la formula CDK-EPI para la determinación de la tasa de la filtración glomerular...34	
2.4. Epidemiología de enfermedades cardíacas	38
2.4.1. Comportamiento Epidemiológico de las enfermedadescardiovasculares en Latinoamérica.....	38
2.4.2. Prevalencia y carga global de la Enfermedad Renal.....	43
2.4.3. Prevalencia de ERC en el Estado Plurinacional de Bolivia	45
3. ANTECEDENTES.....	49
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	51
5. JUSTIFICACION	53
6. PREGUNTA DE INVESTIGACION	55
7. OBJETIVOS	56
7.1. Objetivo General.....	56
7.2. Objetivos Específicos.....	56
8. DISEÑO METODOLOGICO	57
8.1. Tipo de estudio	57
8.2. Sitio de estudio	57
8.3. Población y muestra	57
8.4. Técnicas y procedimientos	58
8.5. Análisis estadístico.....	58

9. ASPECTOS BIOETICOS.....	60
10. RESULTADOS	61
10.1. Análisis estadístico descriptivo.....	61
10.2. Análisis estadístico analítico.....	69
11. DISCUSION.....	74
ANEXOS	88

INDICE DE GRAFICOS

Gráfico 1	Box plot de resultado de la alteración de la tasa de filtración glomerular en relación al grupo etario.....	65
Gráfico 2	Box plot de resultado de la alteración de la tasa de filtración glomerular en relación al sexo del paciente.....	66

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Marcadores serológicos.....	26
Tabla 2	Ecuaciones de la estimación de la tasa de filtración glomerular basado en la creatinina sérica.....	38
Tabla 3	Población mayor de 19 años con ERC. Informado Vs. Estimado	47
Tabla 4	Población con ERC en Hemodiálisis según grupo etario y sexo.	48
Tabla 5	Distribución de las personas según el sexo.....	62
Tabla 6	Distribución de las personas según el grupo etario.....	63
Tabla 7	Análisis de distribución de las variables en estudio	71
Tabla 8	Análisis del modelo a seguir de la regresión logística binaria.....	72
Tabla 9	Análisis de regresión logística bivariada para la relación del diagnóstico de insuficiencia cardiaca según los valores del biomarcador NT-proBNP, BNP y la alteración de la tasa de filtración glomerular.....	73

INDICE DE FIGURAS

Figura 1	Ilustración esquemática de la síntesis, liberación e interacción del receptor del péptido natriurético tipo B (BNP) y NT-proBNP.....	15
Figura 2	Señalización celular de los péptidos natriuréticos.....	19
Figura 3	Esquema de eventos de transducción de señales del péptido natriurético cerebral (BNP) inductores de estiramiento mecánico, procesamiento estructural, unión al receptor, procesamiento de decisión y enzimas de degradación.....	22
Figura 4	Representación visual de la asociación entre los cambios en la función renal, el estado clínico y el riesgo de mortalidad. AKI, lesión renal aguda; FG: tasa de filtración glomerular; EFR, empeoramiento de la función renal.....	31
Figura 5	Vías fisiopatológicas de la interacción cardiorrenal.....	33
Figura 6	Porcentajes de cambio anual en la mortalidad cruda para enfermedades cardiovasculares entre 1990 y 2016 (muertes por 100000 habitantes).....	41
Figura 7	Comportamiento de la tasa de mortalidad ajustada por regiones de Latinoamérica, 2008-2015.....	43
Figura 8	Prevalencia de la insuficiencia renal crónica.....	45
Figura 9	Distribución de las personas de acuerdo al grupo etario y el sexo.....	64
Figura 10	Distribución de las personas en relación al resultado de la tasa de filtración glomerular según la severidad del daño renal y el sexo.....	67
Figura 11	Distribución de las personas en relación al sexo y al diagnóstico Insuficiencia Cardíaca según los resultados de los biomarcadores BNP y NT-pro BNP.....	68
Figura 12	Distribución de las personas en relación al sexo y al diagnóstico Insuficiencia Cardíaca según los resultados de los biomarcadores BNP y NT-pro BNP.....	69
Figura 13	Toma de muestra sanguínea por el método al vacío que permite disminuir los errores en la fase pre analítica.....	90
Figura 14	Centrifuga con rotor de ángulo fijo.....	90
Figura 15	Equipo Abbott ARCHITECT c 4000. Para Bioquímica Clínica.....	91
Figura 16	El analizador Automatizado Abbott i- STAT.determinar la BNP.....	92

GLOSARIO

ANP	Péptido natriurético auricular
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ICFREF	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida
ACCF/AHA	American College of Cardiology Foundation/American Heart Association
ACV	Accidente cerebrovascular
AKI	Lesión renal aguda
AVAD	Indicadores de años de vida ajustados por discapacidad
BNP	Péptido natriurético cerebra
CG	Ecuaciones basadas en creatinina ampliamente empleadas en la práctica clínica incluyen Cockcroft-Gault
CK.MB	Creatina quinasa MB
CKD-EPI-Cr	Ecuaciones de la Colaboración Epidemiológica de la Enfermedad Renal Crónica
CNP	Péptido natriurético tipo C
cTnT	Troponina T cardíaca
CVP	Presión venosa central
DCM	Miocardiopatía dilatada
DNP	Péptido natriurético de dendroaspis
EAC	Enfermedad arterial coronaria
ECV	Enfermedad Cardiovascular
EKFC	New European Kidney Function Consortium
ENT	Enfermedades No Transmisibles
ERC	Enfermedad renal crónica
ESC	European Society of Cardiology
ESRD	Enfermedad renal terminal
ET	Endotelina
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
FE	Fracción de eyección
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FSR	Flujo sanguíneo renal
GC	Gasto cardíaco
HFrEF	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Insuficiencia Cardíaca
ICFEP	Insuficiencia cardíaca conservada
ICON	Colaboración Internacional de NT-proBN
IDE	Enzima degradadora de insulina
IL-1	Interleucina-1

IL-18	Interleucina 18
KDIGO	The Kidney Disease Improving Global Outcome
KIM-1	Molécula de lesión renal
L-FABP	Proteína fijadora de ácidos grasos de tipo hepático
LVAD	Dispositivo de asistencia ventricular izquierda
LVEDD	Dimensión diastólica final del ventrículo izquierdo
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NAG	<i>N</i> -acetil- β - <i>D</i> -glucosaminidasa
NEP	Endopeptidasa neutra
NGAL	Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos
NPR	Receptores de péptidos natriuréticos
NPR-A	Receptor del péptido natriurético tipo A
NPR-A o guanilil ciclasa-A	Receptor A del péptido natriurético
NPR-B o guanilil ciclasa-B	Receptor B natriurético
NPR-C	Receptor C del péptido natriurético
NYH	New York Heart Association
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
preproANP	Preprohormona de 151 aminoácidos
pre-proBNP	Precursor de BNP de 134 aminoácidos
proANP	Prohormona de 126 aminoácidos
rhBNP	Péptido natriurético cerebral humano recombinante
SNS	Sistema nervioso simpático
SRAA	Sistema renina-angiotensina- aldosterona
TFG	Tasa de filtración glomerular
TNF	Factor de necrosis tumoral
WRF	Empeoramiento de la función renal

UTILIDAD DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO DEL TIPO B (BNP) Y PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B AMINOTERMINAL (NT-proBNP) COMO BIOMARCADORES DE RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES ADULTOS

RESUMEN

El péptido natriurético tipo B (BNP) y el péptido natriurético tipo B amino terminal (NT- proBNP) son dos biomarcadores, utilizados para el diagnóstico y seguimiento del tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión e hipertrofia cardíaca. Se conoce, que los niveles de BNP y NT- proBNP son relativamente más altos en pacientes con enfermedad cardíaca, sin embargo, se evidencia niveles elevados en pacientes con insuficiencia renal.

El estudio realizado tuvo como objetivo determinar la utilidad de los biomarcadores cardíacos, el Péptido Natriurético del tipo B (BNP) y el Péptido Natriurético tipo B aminoterminal (NT-proBNP), en el diagnóstico de la insuficiencia renal mediante la disminución de la función renal medida por la tasa de filtración glomerular (TFG).

Para llevar a cabo el estudio, se realizaron determinaciones de BNP y NT-proBNP utilizando equipos automatizados específicos. También se midieron los niveles de creatinina y urea, que son indicadores comunes de la función renal, utilizando un analizador específico.

Los resultados mostraron que existía una asociación significativa entre los niveles elevados de BNP y NT-proBNP y la disminución de la TFG medida por la ecuación MDR/CKD-EPI. Esto indica que a medida que la función renal disminuye, los niveles de estos biomarcadores aumentan.

Además, se realizó un análisis de regresión logística binaria para evaluar la probabilidad de presentar una disminución en la TFG en función de los niveles de BNP. Los resultados mostraron que los pacientes con niveles elevados de BNP tenían 2,045 veces más probabilidades de presentar una disminución en la TFG, lo que indica una mayor probabilidad de tener insuficiencia renal.

En conclusión, este estudio sugiere que los biomarcadores cardiacos BNP y NT-proBNP pueden ser útiles en el diagnóstico de la insuficiencia renal. Los niveles elevados de estos biomarcadores están asociados con una disminución en la función renal medida por la TFG. Sin embargo, es importante tener en cuenta que se necesitan más investigaciones para confirmar estos hallazgos y determinar la utilidad clínica de estos biomarcadores en el diagnóstico y seguimiento de la insuficiencia renal.

Palabras claves: BNP, NT-proBNP y tasa de filtración glomerular

UTILITY OF B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE (BNP) AND AMINO-TERMINAL B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE (NT-proBNP) AS BIOMARKERS OF RISK OF RENAL FAILURE IN ADULT PATIENTS

SUMMARY

The B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) are two biomarkers used for the diagnosis and monitoring of treatment in patients with heart failure, hypertension, and cardiac hypertrophy. It is known that BNP and NT-proBNP levels are relatively higher in patients with cardiac disease, but elevated levels are also observed in patients with renal insufficiency.

The aim of the study was to determine the usefulness of the cardiac biomarkers BNP and NT-proBNP in the diagnosis of renal insufficiency by assessing the decrease in renal function measured by the glomerular filtration rate (GFR).

To conduct the study, BNP and NT-proBNP determinations were performed using specific automated equipment. Additionally, levels of creatinine and urea, common indicators of renal function, were measured using a specific analyzer.

The results showed a significant association between elevated levels of BNP and NT-proBNP and the decrease in GFR measured by the MDR/CKD-EPI equation. This indicates that as renal function declines, the levels of these biomarkers increase. Furthermore, a binary logistic regression analysis was performed to assess the probability of experiencing a decrease in GFR based on BNP levels. The results showed that patients with elevated BNP levels were 2.045 times more likely to have a decrease in GFR, indicating a higher likelihood of renal insufficiency. In conclusion, this study suggests that the cardiac biomarkers BNP and NT-proBNP can be useful in the diagnosis of renal insufficiency. Elevated levels of these biomarkers are associated with a decrease in renal function measured by GFR. However, it is important to note that further research is needed to confirm these findings and determine the clinical utility of these biomarkers in the diagnosis and monitoring of renal insufficiency.

Keywords: BNP, NT-proBNP and glomerular filtration rate

1. INTRODUCCION

La prevalencia de insuficiencia renal está aumentando en los últimos años debido a enfermedades como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca. En Bolivia, esta condición es un problema de salud pública y económico. Según el Ministerio de Salud y Deportes, se ha observado que la insuficiencia renal crónica está presente en diferentes departamentos del país, con un 29.05% en Cochabamba, 28.74% en Santa Cruz, 28.59% en La Paz, 3.66% en Tarija, 3% en Oruro, 2.42% en Chuquisaca, 2.03% en Potosí, 1.75% en Beni y 0.76% en Pando.

Se ha evidenciado que la prevalencia de insuficiencia cardíaca aumenta a medida que disminuye la tasa de filtración glomerular (TFG), un 35% de los pacientes que alcanzan la enfermedad renal terminal ya presentan evidencia clínica de insuficiencia cardíaca. Para prevenir el desarrollo de insuficiencia cardíaca, es necesario contar con un marcador confiable que permita observar la sobrecarga cardíaca en estos pacientes. El péptido natriurético tipo B (BNP) y el péptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) son marcadores establecidos de insuficiencia cardíaca, pero su interpretación se ve significativamente afectada cuando existe enfermedad renal concomitante (Wright SP et al., 2003).

La inflamación es otra causa importante de la expresión del gen BNP. Durante la inflamación, el sistema inmunológico libera sustancias químicas que pueden activar la producción de BNP en el corazón. Esto puede ocurrir en diversas condiciones, como infecciones, enfermedades autoinmunes o lesiones cardíacas. Los biomarcadores BNP y NT-proBNP también pueden ser útiles en el diagnóstico de otras enfermedades relacionadas con la insuficiencia cardíaca, como la enfermedad renal crónica. En pacientes con esta enfermedad, los niveles de BNP y NT-proBNP pueden estar elevados debido a la disfunción cardíaca asociada con la enfermedad renal.

Estos biomarcadores pueden ser útiles para evaluar la función cardíaca en estos pacientes, ya que pueden indicar la presencia de insuficiencia cardíaca o ayudar a diferenciarla de otros trastornos. Además, los niveles de BNP y NT-proBNP también pueden ser utilizados para monitorear la respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedad renal crónica y enfermedad cardíaca concomitante. Si los niveles de estos biomarcadores disminuyen con el tratamiento adecuado, esto indica una mejora en la función cardíaca.

2. MARCO TEORICO

2.1. Fisiología del péptido natriurético tipo B (BNP) y del péptido natriurético tipo B N-terminal (NT-pro BNP)

La actividad natriurética y vasodepresora fue descubierta por De Bold et al. En 1981. (De Bold AL et al., 1981) Desde entonces, el sistema natriurético ha sido considerado como un sistema endocrino funcionalmente importante de origen cardiovascular y renal. Esto condujo al descubrimiento del péptido natriurético auricular (ANP) y, posteriormente, se descubrió otros cuatro péptidos natriuréticos: péptido natriurético cerebral (BNP), péptido natriurético tipo C (CNP), péptido natriurético de dendroaspis (DNP) y urodilantina. Aunque estas moléculas se conocen como péptidos natriuréticos realizan una variedad de funciones fisiológicas además de la natriuresis, incluida la vasodilatación, los efectos antiproliferativos, la remodelación vascular y la modulación de los sistemas renina- angiotensina-aldosterona. El sistema natriurético también consta de tres receptores, el receptor A del péptido natriurético (NPR-A o guanilil ciclasa-A), el receptor B natriurético (NPR-B o guanilil ciclasa-B) y el receptor C del péptido natriurético (NPR-C) o receptor de aclaramiento) (Chopra S, et al., 2013). Los péptidos natriuréticos tienen en común una estructura bioquímica característica que consiste en un anillo de 17 aminoácidos y un puente disulfuro entre dos moléculas de cisteína. La principal fuente de síntesis y secreción de BNP es el miocardio ventricular. Mientras que el ANP se almacena en gránulos y puede liberarse inmediatamente después de la estimulación, solo se almacenan pequeñas cantidades de BNP en los gránulos y la expresión génica rápida con la síntesis del péptido es el mecanismo subyacente para la regulación de la secreción de BNP. El BNP se sintetiza como una prohormona (proBNP) que comprende 108 aminoácidos.

Ambas moléculas se liberan constantemente y se pueden detectar en la sangre. El principal estímulo para el aumento de la síntesis y secreción de BNP y NT-proBNP es el estrés de la pared miocárdica. Además, también son importantes factores como la isquemia miocárdica y la modulación endocrina (paracrina) por otras neurohormonas y citocinas.

En la circulación sistémica, el BNP media una variedad de efectos biológicos mediante la interacción con el receptor del péptido natriurético tipo A (NPR-A) que causa la producción intracelular de cGMP. Los efectos fisiológicos del BNP son múltiples y comprenden natriuresis/diuresis, vasodilatación periférica e inhibición del sistema renina-angiotensina- aldosterona (SRAA) y el sistema nervioso simpático (SNS). El BNP se elimina del plasma al unirse al receptor del péptido natriurético tipo C (NPR-C) y mediante proteólisis por endopeptidasas neutras. Por el contrario, el NT-proBNP se elimina principalmente por excreción renal. Sin embargo, estudios recientes sugieren que también podría haber otros mecanismos de eliminación importantes para el NT-proBNP. La vida media de BNP es de 20 minutos, mientras que NT-proBNP tiene una vida media de 120 minutos. (De Lemos JA et al., 2003).

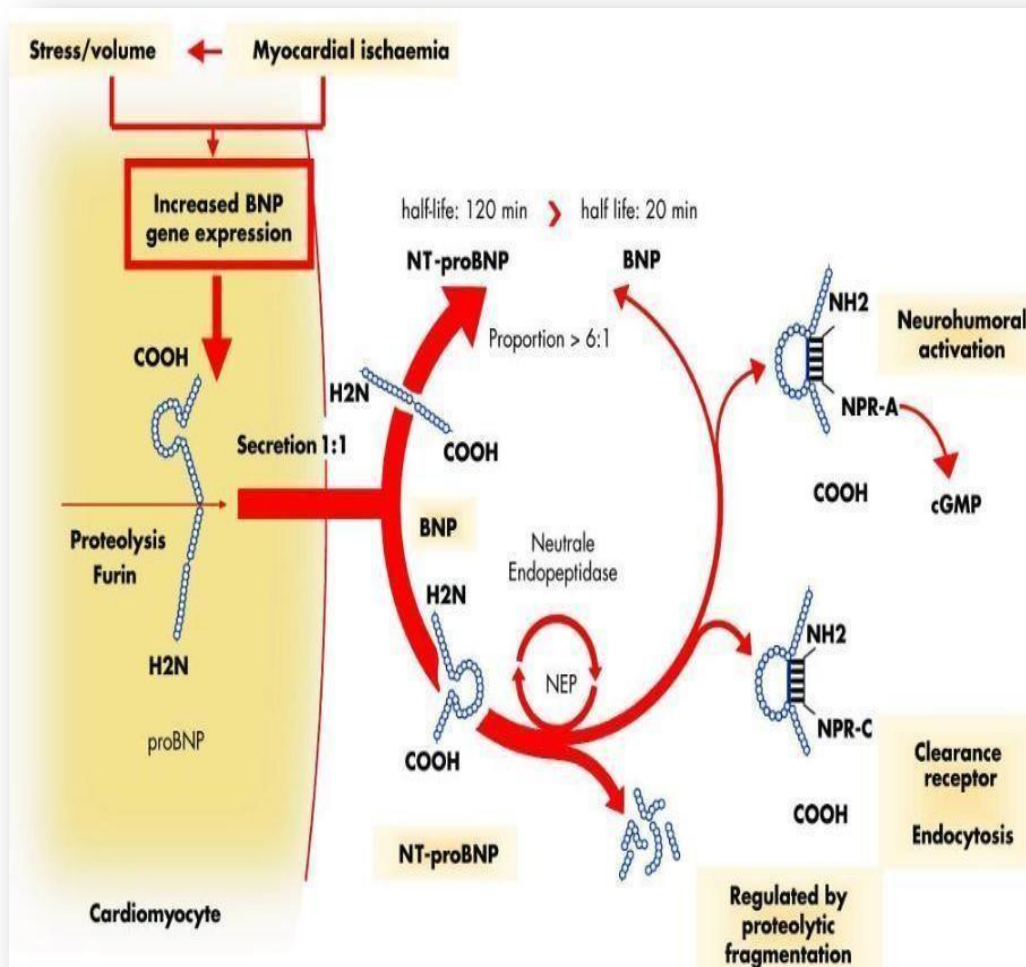


Figura 1. Ilustración esquemática de la síntesis, liberación e interacción del receptor del péptido natriurético tipo B (BNP) y NT-proBNP. El BNP se sintetiza como prohormona en los cardiomiocitos. Tras su liberación a la circulación, el proBNP se escinde en BNP y el fragmento N-terminal (NT-proBNP) en proporciones equimolares. La interacción de BNP y el receptor de péptido natriurético tipo A (NPR-A) media los efectos biológicos a través del aumento de cGMP intracelular. (Extraído de Chopra S, et al., 2013)

2.1.1. Estructura química del BNP y NT-proBNP

ANP es un péptido de 28 aminoácidos con una estructura anular formada por enlaces disulfuro intramoleculares. Es sintetizado y secretado por las aurículas cardíacas. (De Bold AL et al., 1981) El gen ANP en humanos está ubicado en el brazo corto del cromosoma 1 (Yandle TG, 1994). El ANP se sintetiza como una prohormona de 151 aminoácidos (preproANP) y se almacena en los miocitos auriculares como una prohormona de 126 aminoácidos (proANP). Cuando el proANP secretado se escinde, se obtiene N-ANP y la hormona C-terminal (ANP) biológicamente activa en cantidades equimolares (Mathisen P, et al., 1993). BNP es un péptido de 32 aminoácidos, estructuralmente similar a ANP con una secuencia de 17 aminoácidos comunes. Sudo et al. Lo aislaron por primera vez de extractos de cerebro porcino (Sudoh T, et al., 1988). Los cardiomiocitos sintetizan un pre propéptido (pre proBNP; 134 aminoácidos) que se dividen en un péptido señal y un propéptido (proBNP; 108 aminoácidos). Durante la secreción de los cardiomiocitos, el proBNP se divide en una proporción de 1:1 en el BNP fisiológicamente activo (32 aminoácidos) que corresponde al fragmento C-terminal y el N biológicamente inactivo fragmento terminal (NT proBNP; 76 aminoácidos) (Levin ER, et al., 1998).

El CNP, que se aisló por primera vez del cerebro porcino 1990, consta de 22 aminoácidos (Sudoh T et al., 1989). La estructura de anillo del CNP es altamente homóloga con ANP y BNP, pero carece únicamente de la extensión carboxi-terminal. La estructura de CNP es idéntica entre especies. El preproCNP, que consta de 126 aminoácidos, después de la escisión de los primeros 23 aminoácidos se convierte en proCNP, que luego se procesa en CNP-53 y/o CNP, cuyas potencias son escasas las mismas (Minamino N, et al., 1991). El DNP se aisló por primera vez del veneno de la serpiente mamba verde, *Dendroaspis angusticeps* (Schweitz H et al., 1992).

El péptido natriurético de 38 aminoácidos que contiene un anillo disulfuro de 17 aminoácidos similar al ANP, BNP y CNP con una extensión carboxilo terminal de 15 residuos. La urodilantina es un péptido natriurético de 32 aminoácidos no glicosilado que se aisló de la orina humana. La secuencia de aminoácidos de la urodilantina es idéntica a la del ANP excepto por la presencia de 4 aminoácidos adicionales en el amino terminal (Forssmann WG et al., 1998).

2.1.2. Distribución de tejidos del BNP y NT-proBNP

La expresión del gen ANP es más alta en las aurículas adultas normales y mucho más baja en los ventrículos. El atrio es el principal sitio de síntesis de ANP; sin embargo, la expresión de ANP ventricular aumenta notablemente en el corazón hipertrofiado e insuficiente (Ogawa Y et al., 1995). Sin embargo, su nombre es inapropiado ya que el nivel de expresión más alto de BNP se encuentra en el miocardio ventricular. También se ha encontrado ARNm de BNP en tejidos cardíacos adicionales, incluido el cerebro humano, la médula suprarrenal bovina y las células amnióticas humanas. El CNP se distribuye por todo el cerebro en ratas y humanos y su concentración es 10 veces mayor que ANP y BNP en el líquido cefalorraquídeo. El CNP también es detectable en el endotelio, las glándulas suprarrenales renales, el corazón, el intestino, el timo, el útero y los testículos (Chen HH et al., 1998).

2.1.3. Receptores de Péptidos Natriuréticos

Hay tres subtipos diferentes de receptores de péptidos natriuréticos (NPR), NPR-A, NPR-B y NPR-C, que se han localizado en tres cromosomas humanos. Sin embargo, la designación no corresponde a las afinidades relativas por ANP, CNP y BNP (Lowe DG et al., 1990). Las acciones biológicas de las hormonas están mediadas por NPR-A y NPR-B, mientras que NPR-C actúa principalmente como un receptor de eliminación (Maack T et al., 1993).

Los NPR son proteínas transmembrana que pertenecen a la familia de receptores de guanilil ciclase, que se encuentran en los tejidos diana de los péptidos natriuréticos. El ANP, el BNP y la urodilantina activan selectivamente el NPR-A. ANP tiene mayor afinidad por NPR-A que BNP y CNP (Suga S et al., 1992). CNP se une más selectivamente con NPR-B.

ANP, BNP y CNP se unen al receptor NPR-C que funciona principalmente como un receptor de eliminación. NPR-C actúa a través de la internalización y la hidrólisis lisosomal del complejo receptor del péptido natriurético. El número y la distribución de NPR varían mucho. La NPR-A se expresa principalmente en el corazón, los pulmones, los riñones, el tejido adiposo de las glándulas suprarrenales, los ojos y el útero grávido. La NPR-B tiene una distribución similar a la NPR-A, pero tiene una densidad mayor al cerebro. NPR-C es el NPR más abundante y se ha demostrado su presencia en el corazón, los riñones, el cerebro, el endotelio, las células del músculo liso y las glándulas suprarrenales (Espiner EA et al., 1995). Ver Figura 2.

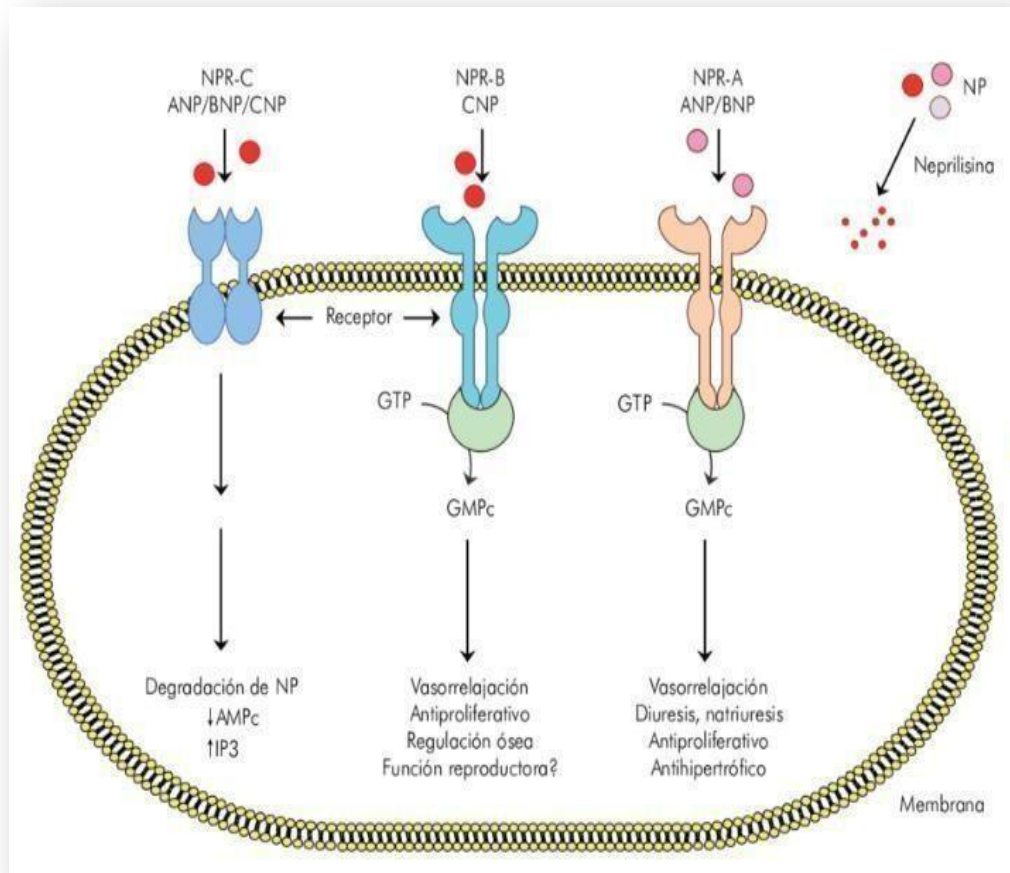


Figura 2. Señalización celular de los péptidos natriuréticos. Los péptidos natriuréticos se unen a receptores del tipo NPR-A y NPR-B, de una manera dependiente de ATP, estimulando la actividad de la guanilato ciclasa intrínseca del receptor, provocando monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Señalización celular de los péptidos natriuréticos. Los péptidos natriuréticos se unen a receptores del tipo NPR-A y NPR-B, de una manera dependiente de ATP, estimulando la actividad de la guanilato ciclasa intrínseca del receptor, provocando monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Los péptidos ANP y BNP reconocen el receptor tipo NPR-A y el péptido CNP reconoce el receptor tipo NPR-B. El GMPc ejerce sus efectos biológicos indirectamente a través de la proteína quinasa dependiente de GMPc o una o más fosfodiesterasas. El receptor tipo C (NPR-C) posee funciones de señalización independientes y reconoce todos los tipos de péptidos natriuréticos.

Por último, los péptidos natriuréticos pueden ser degradados por las endopeptidasas neutras extracelulares (neprilisina) en el riñón y los vasos sanguíneos. ANP = péptido natriurético auricular; BNP = péptido natriurético cerebral; CNP = péptido natriurético del tipo C; GTP = trifosfato de guanosina; NP = péptidos natriuréticos. (Extraído de Manzur F, et al., 2013)

2.1.4. Regulación de la secreción de Péptido Natriurético

El corazón libera continuamente ANP y BNP, pero su síntesis y secreción están reguladas por una serie de factores. El estiramiento auricular es el principal estímulo para el aumento de la liberación de ANP de los cardiomiocitos auriculares. El estímulo principal para la liberación de BNP parece ser el estiramiento ventricular y se han encontrado niveles elevados de BNP en pacientes con aumento de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo, presión de la arteria pulmonar y presión de enclavamiento de la arteria pulmonar. La transcripción del gen CNP está regulada por muchos factores como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina-1. Los niveles sanguíneos de CNP están elevados en condiciones caracterizadas por daño endotelial como sepsis, hipoxia e insuficiencia renal crónica (Hama N et al., 1994).

El BNP es sintetizado y secretado principalmente por miocitos en el ventrículo izquierdo (LV) como respuesta a miocitos estirados por sobrecarga de presión o expansión de volumen del ventrículo (Maalouf R et al., 2016). La estructura de BNP está muy conservada entre las diferentes especies, y la diferencia entre las diferentes especies está en la longitud y la composición de los aminoácidos de las cadenas de la cola N-terminal y C – terminal (Grantham JA et al., 1997). El BNP humano es un polipéptido de 32 aminoácidos que contiene una estructura de anillo de 17 aminoácidos con un enlace disulfuro que conecta dos residuos de cisteína (Cheung BM et al., 1998).

El gen humano que codifica BNP se encuentra en el cromosoma 1, y el ARNm que codifica BNP contiene una secuencia TATTTAT repetida e inestable (Cheung BM et al., 1998). En lugar de almacenamiento en el tejido miocárdico fisiológico normal, la transcripción del ARNm de BNP y la síntesis y secreción de la proteína BNP ocurren de manera explosiva y se liberan rápidamente en los tejidos cambiantes después de la síntesis miocárdica (Nakagawa O et al., 1995). En condiciones patológicas, el ARNm inestable puede sintetizar rápidamente un precursor de BNP de 134 aminoácidos (pre-proBNP) y eliminar el N -Péptido señal terminal de 26 aminoácidos para formar un BNP de 108 aminoácidos (proBNP), y luego, el proBNP es dividido por las proNP convertasas, corina o furina, en un NT-proBNP de 76 aminoácidos inactivos y un NT-proBNP de 32 aminoácidos activos BNP (De Lemos JA et al., 2003). Tanto el BNP biológicamente activo como el NT-proBNP pueden encontrarse en el plasma.

2.1.5. Degradación de BNP y NT-proBNP

La mayoría de los datos fisiológicos considerando que NPR-C es el receptor que media en el proceso de internalización y degradación de la eliminación de péptidos natriuréticos del entorno extracelular (Potter LR, 2011). Además de los receptores NPR-C involucrados en la degradación de BNP, la endopeptidasa neutra (NEP), la dipeptidil peptidasa-IV (DPPIV) y la enzima degradadora de insulina (IDE) también están asociados con la eliminación de BNP en condiciones fisiológicas, lo que conduce a una vida media aproximada de 20 min para BNP y 90-120 min para NT-proBNP (Potter LR, 2011). En 2015, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos celebró el primero de una nueva clase de medicamentos; era un complejo supramolecular de sodio con una proporción igual del bloqueador del receptor de angiotensina valsartán y el profármaco inhibidor de neprilisina sacubitrilo, y se ha demostrado que puede reducir con éxito la mortalidad en

pacientes que padecen insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF) (Kerkela R, 2015).

La síntesis y secreción de BNP puede ser inducida por estrés mecánico, isquemia sistémica e hipoxia, factores neurohumorales y más. Sin embargo, el mecanismo exacto de la regulación completa sigue sin estar claro. Ahora se acepta generalmente que el estiramiento mecánico es la causa principal del aumento de BNP en el miocardio. Después de que el estrés mecánico actúa sobre los cardiomiocitos, el BNP puede ser inducido por una vía independiente de la endotelina (ET) o dependiente de la ET (Volpe M et al., 2014) (Figura 3).

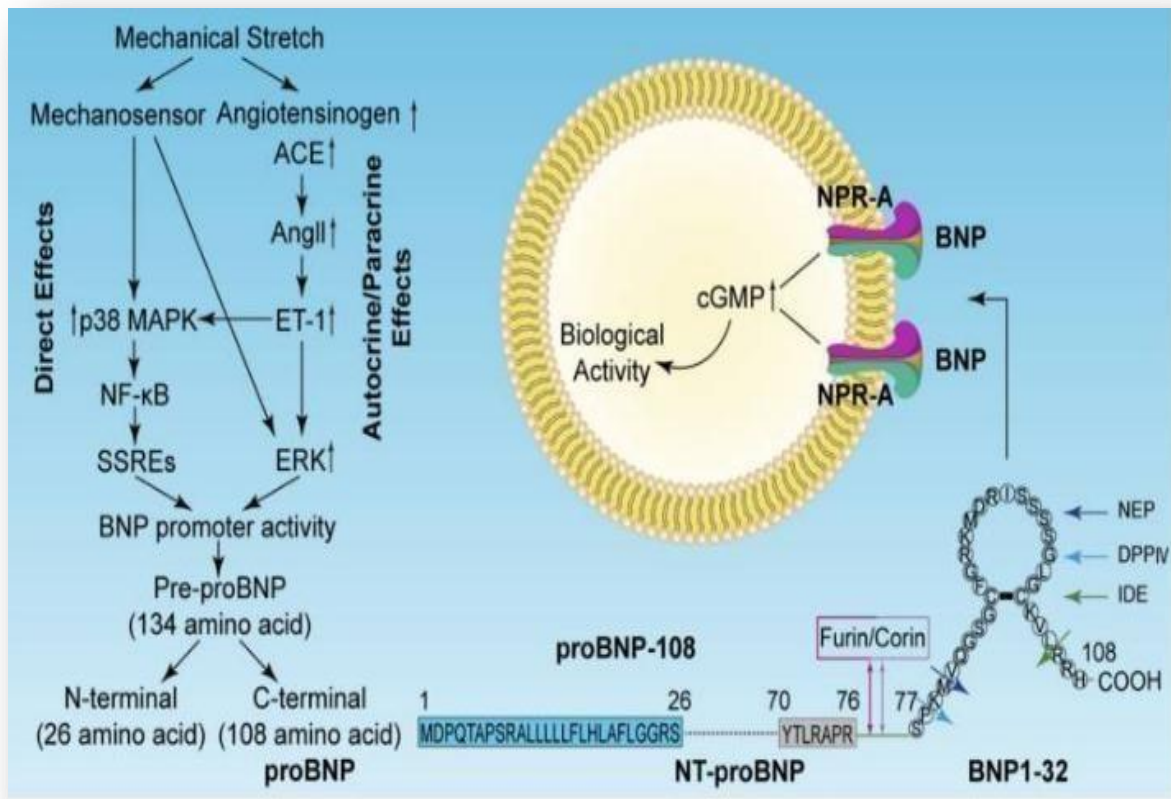


Figura 3. Esquema de eventos de transducción de señales del péptido natriurético cerebral (BNP) inductores de estiramiento mecánico, procesamiento estructural, unión al receptor, procesamiento de decisión y enzimas de degradación. (Extraído de Volpe M et al., 2014).

2.2. BNP y NT-proBNP como biomarcadores clínicos

La Insuficiencia Cardíaca (IC) es una enfermedad sistémica multifactorial que afecta aproximadamente al 1-2% de la población adulta. Actualmente, los casos de IC se pueden dividir en ICfEr e "insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal o conservada" (HFfEF o HFpEF), según la fracción de eyección (FE) (Ponikowski P et al., 2016). Según las directrices de la American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) y la European Society of Cardiology (ESC), el BNP y el NT- proBNP se consideran los biomarcadores más valiosos y fiables para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca y disfunción cardíaca. También son responsables de determinar la gravedad, guiar las estrategias de tratamiento pertinentes y evaluar el pronóstico de la enfermedad cardíaca (Yancy CW et al., 2013).

2.2.1. Puntos de corte clínicos de BNP y NT-proBNP

Las directrices de la ESC para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica de 2016 recomiendan que se analicen los niveles de péptido natriurético plasmático (BNP y NT-proBNP) en todos los pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca aguda para ayudar a identificar la insuficiencia cardíaca aguda. El límite superior normal en el entorno no agudo para BNP es 35 pg/mL y para NT-proBNP es 125 pg/mL, mientras que, en el entorno agudo, el valor de corte para BNP es 100 pg/mL y para NT- proBNP es 300 pg/mL (Ponikowski P et al., 2016). Los niveles de BNP pueden ayudar a los médicos a distinguir la causa de la enfermedad debida a insuficiencia cardíaca u otras causas. Si BNP < 100 pg/ml, se considera poco probable la insuficiencia cardíaca y se buscan causas alternativas de disnea. Si el BNP está entre 100 y 500 pg/mL, se debe utilizar el juicio clínico para diagnosticar la IC Si el BNP es >500 pg/mL, se considera posible la IC o la disfunción cardíaca y se sugiere una terapia rápida para la IC (Chang KW et al., 2017).

Según el estudio de la Colaboración Internacional de NT-proBNP (ICON), los puntos de corte de NT-proBNP en función de la edad pueden ser más útiles para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca. La insuficiencia cardíaca aguda podría eliminarse con un punto de corte general independiente de la edad de 300 pg/mL. Sin embargo, la IC debe ser diagnosticada en pacientes menores de 50 años con niveles de NT-proBNP > 450 pg/mL, pacientes entre 50 y 75 años con niveles de NT-proBNP > 900 pg/mL y pacientes que son mayores de 75 años con niveles de NT-proBNP > 1800 pg/mL (Januzzi JL et al., 2006). La IC y la disfunción cardíaca, causadas por diversas causas, como la cardiopatía isquémica, los diferentes tipos de arritmia y la miocardiopatía, pueden provocar un aumento de BNP y NT-proBNP (Radwan H et al., 2015).

La cardiopatía isquémica aguda se asocia con una elevación de los niveles de BNP, lo que podría reducir la gravedad de la disfunción del VI, y los estudios han sugerido el uso de los niveles de péptido natriurético como guía para instituir tratamientos más agresivos para las cardiopatías isquémicas destinadas a reducir el estrés de la pared ventricular. En pacientes con enfermedad coronaria estable, tanto el BNP como el NT-proBNP son fuertes predictores de eventos cardiovasculares adversos (Radwan H et al., 2015). Se evaluaron BNP y NT-proBNP, junto con marcadores de lesión miocárdica, troponina T cardíaca (cTnT), mioglobina y creatina quinasa MB (CK-MB) (Tabla 1), en pacientes con infarto agudo de miocardio. NT-proBNP, que permaneció elevado en promedio durante 12 semanas, podría ser un mejor biomarcador de diagnóstico que BNP (Hama N et al., 1995). BNP y NT-proBNP son indicadores muy sensibles y específicos del tamaño de un infarto de miocardio, y también son marcadores valiosos para predecir el pronóstico y la gravedad de la cardiopatía isquémica en pacientes con síndrome coronario agudo (Radwan H et al., 2015).

Aparte de las cardiopatías isquémicas, también se informó que el BNP y el NT-proBNP están relacionados con arritmias y miocardiopatías. Se encontró que tanto el BNP como el NT-proBNP estaban preocupados en pacientes con fibrilación auricular (Chang KW et al., 2017). Se ha demostrado que el ARNm de BNP y su proteína aumentan tan pronto como 10 minutos después de las arritmias ventriculares letales transitorias en experimentos con animales (Cao ZP et al., 2017). El BNP y el NT-proBNP se correlacionaron directamente con la dimensión diastólica final del ventrículo izquierdo (LVEDD) y los volúmenes del ventrículo izquierdo y se correlacionaron inversamente con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes con miocardiopatía dilatada y miocardiopatía hipertrófica (Tescic M et al., 2017). Los niveles de BNP son significativamente altos en la miocardiopatía de Takotsubo, y las proporciones tempranas de BNP/cTnT y BNP/CK-MB ayudan a diferenciar la miocardiopatía de Takotsubo del infarto agudo de miocardio (IAM) con mayor precisión que el BNP solo (Randhawa MS et al., 2015). Esto indica que los ensayos de BNP en combinación con otros biomarcadores podrían usarse para el diagnóstico diferencial de ciertas enfermedades del corazón.

Tabla 1. Marcadores serológicos

Marcadores de daño miocárdico	CPK, LDH, GOT CK-MB, Isoformas Mioglobina Troponinas T e I
Marcadores de inflamación	Proteína C reactiva Citokinas Mieloperoxidasa, P-selectina Ligando soluble CD40 Proteína plasmática A asociada al embarazo Proteína 1 quimioatrayente de miocitos
Marcadores de anomalías hemodinámicas	Péptidos natriuréticos: BNP, NT-proBNP, ANP
Marcadores de daño vascular	Aclaración de creatinina Microalbuminuria
Marcadores de aterosclerosis acelerada	Glucemia, Hemoglobina glicosilada
Marcadores de isquemia	Albúmina fijadora de cobalto Acido graso libre no fijado Colina

En la actualidad, existen numerosos marcadores serológicos disponibles que exploran diferentes anomalías fisiopatológicas como la insuficiencia cardíaca o una posible inflamación.

2.2.2. Evaluación de la gravedad y el pronóstico de la Insuficiencia Cardíaca

El BNP y el NT-proBNP no solo tienen una gran importancia en el diagnóstico de la IC, sino que también tienen un valor de ayuda para evaluar la gravedad y el pronóstico de la IC.

El BNP y el NT-proBNP fueron los predictores independientes más fuertes de HFpEF, según lo determinado por ecocardiografía Doppler (Grewal J et al., 2008). Un ensayo diseñado basado en el sistema de clasificación de la New York Heart Association (NYHA), en el que se demostró que los pacientes que se prevé que tenían clases NYHA I-IV tenían concentraciones plasmáticas de BNP que aumentaban gradualmente, lo que sugiere que la concentración plasmática de BNP aumenta con la gravedad de la IC (Tapanainen JM et al., 2004). Los niveles plasmáticos de BNP y NT-proBNP tienen valor pronóstico en pacientes con enfermedades cardiovasculares, y la reducción del nivel de BNP y NT-proBNP predice una mejoría en los síntomas clínicos. Existe una conexión positiva entre el riesgo de muerte y el BNP o NT-proBNP evaluado (Khanam SS et al., 2017). Un estudio de 521 pacientes con IAM encontró que el BNP y el NT-proBNP predijeron la muerte cardíaca súbita y fueron los predictores más fuertes, incluso después de ajustar las variables clínicas, incluida la FE. El BNP plasmático y el NT-proBNP también se usan clínicamente para guiar el manejo de pacientes con IC y disfunción cardíaca, y también se usan como indicadores de pronóstico que pueden ayudar a los médicos a ajustar su estrategia de terapia y determinar la eficacia de la terapia para mejorar la supervivencia de un paciente (Gueant RM et al., 2013).

2.2.3. Papel terapéutico en la disfunción cardíaca

El péptido natriurético cerebral humano recombinante (rhBNP) es una hormona endógena sintética con la misma secuencia de aminoácidos que el BNP. Puede dilatar directamente los vasos sanguíneos y reducir eficazmente la precarga y la poscarga cardíaca. La nesiritida aprobada por la FDA para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada en 2001, es un rhBNP exitoso que tiene varias funciones biológicas que son similares al BNP endógeno, incluida la facilitación de la natriuresis, la diuresis, la inhibición del SRAA, el aumento del gasto cardíaco y la disminución de la presión de enclavamiento en los

capilares pulmonares, y mejorando la función diastólica y sistólica cardíaca (Elkayam Uet al., 2004). A día de hoy, el rhBNP se ha utilizado ampliamente para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca por diversas causas.

2.3. La insuficiencia cardíaca y su relación con la insuficiencia renal (cardiorrenal)

La disfunción renal y la cardiopatía concurrentes es un fenómeno interdependiente secundario a (entre otros) cambios en la hemodinámica (Leithe ME et al., 1984) y se asocia con un aumento de la mortalidad y la morbilidad (Loffler AI et al., 2015). La insuficiencia cardíaca (IC) y el infarto agudo de miocardio aumenta el riesgo de reingreso a los 30 días, de progresión a enfermedad renal terminal (ESRD) (Sud MTN et al., 2015) y de mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). De todos los pacientes con IC ingresados en un hospital, aquellos con empeoramiento de la función renal en el seguimiento tienen una mayor mortalidad e ingresos hospitalarios recurrentes (Damman K et al., 2009), varios estudios han evaluado los efectos de la HF en pacientes con CKD, pero, hasta donde sabemos, no se ha examinado el riesgo de CKD incidente y pérdida progresiva de la función renal en pacientes con Insuficiencia cardíaca y función renal normal, y no está claro si las intervenciones destinadas a prevenir o tratar la insuficiencia cardíaca en pacientes con función renal normal podrían ser útiles para prevenir el desarrollo de la ERC. Se ha planteado la hipótesis de que la insuficiencia cardíaca en pacientes con función renal basal normal se asocia con un mayor riesgo de resultados renales adversos a largo plazo (George LK et al., 2017).

2.3.1. Fisiopatología del Síndrome Cardiorenal

Aunque el término "síndrome cardiorenal" se usa desde hace poco más de una década, esto no significa que antes no se reconociera la interacción entre el corazón y el riñón. De hecho, el hallazgo de disfunción renal en presencia de cardiopatía ha sido ampliamente estudiado, especialmente en la primera parte del siglo XX (Blake WD et al., 1949). El síndrome cardiorenal tampoco se limita a los pacientes con IC, ya que la enfermedad cardiovascular (incluida la IC) se desarrolla con frecuencia en pacientes con enfermedad renal crónica y aguda, y significa un mal resultado (McCullough PA et al., 2014). El reconocimiento significativo de las interacciones cardiorenales como un síndrome ocurrió alrededor de 2004 con múltiples publicaciones, seguido de una descripción de la condición como una entidad distinta por parte de Ronco y col, lo que sugiere que pueden existir al menos cinco subtipos conceptuales (Shlipak MG et al., 2004). Esta clasificación ha sido de gran valor para la concientización de investigadores y clínicos, así como para la identificación de pacientes. Sin embargo, se basa en gran medida en la opinión de expertos y los datos para respaldar la distinción basada en la fisiopatología, el tratamiento y el pronóstico son limitados. De hecho, se podría incluso argumentar que solo hay escasa evidencia para clasificar el síndrome cardiorenal como una verdadera entidad distinta, ya que podría considerarse simplemente como una respuesta fisiológica (y pasiva) del riñón a un corazón que falla (Damman K et al., 2015).

En este contexto de disfunción renal, el empeoramiento de la función renal (WRF, por sus siglas en inglés) se ha reconocido como una identidad distinta. Especialmente durante la hospitalización, se observó que incluso un aumento pequeño, tan bajo como $17 \mu\text{mol/L}$ ($0,2\text{mg/dL}$) en la creatinina sérica, se asoció con malos resultados (Gottlieb SS et al., 2002).

Continúa un debate en curso sobre la definición óptima de WRF. Adaptado de la literatura sobre lesión renal aguda (AKI) de nefrología, la mayoría de los primeros informes utilizaron un aumento en la creatinina $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ (0,3 mg/dL) para definir la EFR. Sin embargo, esta definición no reconoce la relación exponencial entre la creatinina sérica y la eGFR, de modo que, según el nivel absoluto de creatinina basal, los cambios pequeños o grandes en la función renal real pueden acompañar a un cambio de $26,5 \mu\text{mol/L}$ (0,3 mg/dL) en suero de creatinina. Por lo tanto, la consideración de un aumento relativo en la creatinina sérica también es de vital importancia. (Damman K et al., 2014).

Recientemente recomendaron cambios en la definición de EFR y argumentaron que la ERF en la IC aguda debe evaluarse durante todo el período hospitalario y durante los 3 meses posteriores al alta, para evaluar posibles EFR transitorias. Sin embargo, también hubo evidencia de sesgo de publicación, lo que sugiere que podríamos estar sobreestimando la verdadera asociación entre WRF y el resultado. Esto está respaldado por observaciones recientes en las que WRF solo se asoció con un resultado deficiente si el estado clínico de un paciente se deterioró simultáneamente. Es decir, si el estado clínico de un paciente mejora o se mantiene igual y aumenta la creatinina sérica, este EFR que recientemente se ha denominado pseudo-EFR, puede no traducirse en un mal pronóstico. La figura 4, muestra esta asociación propuesta entre el estado de IC y los cambios en la función renal. Por ejemplo, la ERP que se produce en el marco de una hemoconcentración, una descongestión completa o una reducción de la presión arterial tuvo un resultado mucho mejor en comparación con los pacientes que tenían una ERP que parecía no haber sido provocada. (Testani JM et al., 2013).

Recientemente, la respuesta o eficiencia diurética se propuso como una herramienta fácil para monitorear a los pacientes, y en un estudio se demostró que, aunque los pacientes que tenían la mejor respuesta/eficiencia diurética también mostraban con mayor frecuencia aumentos en la creatinina sérica, estos pacientes aún tenían el mejor resultado clínico. Por lo tanto, al menos en la insuficiencia cardíaca aguda, puede ser aceptable cierto aumento de la creatinina sérica, siempre que el estado clínico general no se deteriore. (Damman K et al., 2014)

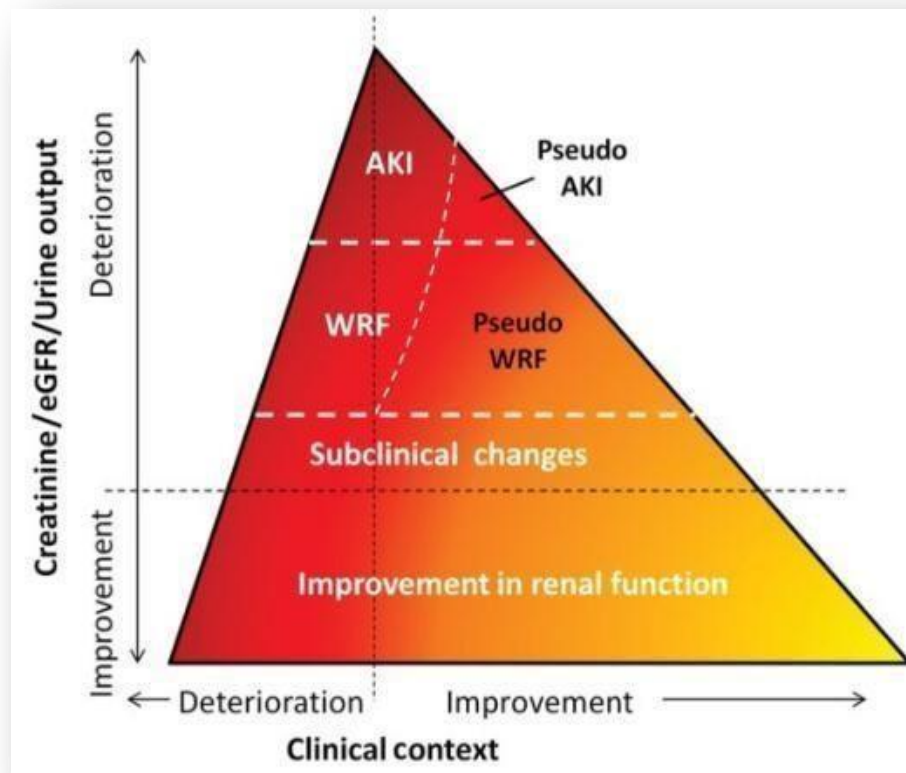


Figura 4. Representación visual de la asociación entre los cambios en la función renal, el estado clínico y el riesgo de mortalidad. AKI, lesión renal aguda; FG: tasa de filtración glomerular; EFR, empeoramiento de la función renal. Los colores más oscuros indican un mayor riesgo de mortalidad.

Valores de corte sugeridos para WRF (IC crónica): $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ y $\geq 25 \%$ de aumento en la creatinina O $\geq 20 \%$ de disminución en la TFGe durante 1–26 semanas, y LRA (IC aguda): aumento de 1,5–1,9 veces creatinina basal dentro de 1–7 días antes o durante la hospitalización O $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ de aumento en la creatinina dentro de las 48 h O diuresis $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ durante 6–12h (Extraído de Damman K et al., 2014)

Por lo tanto, la suposición general en la mayoría de los estudios contemporáneos ha cambiado de un flujo sanguíneo renal (FSR) a una explicación más dependiente de la presión venosa central (CVP) o de la congestión venosa para la tasa de filtración glomerular (TFG). Sin embargo, esto no reconoce el hecho de que el FSR sigue siendo, por mucho, el determinante más importante de la TFG en la IC. GFR y RBF están, por definición, inexorablemente vinculados y, en casi todas las circunstancias, RBF será el principal impulsor de GFR. Esta relación existe porque la TFG es simplemente el producto del flujo plasmático renal por la fracción de filtración. Como resultado, por definición, el flujo plasmático renal es un determinante importante de la TFG. Aunque existe un rango dinámico modesto de la fracción de filtración, un valor alto para la fracción de filtración multiplicado por un RBF muy bajo dará como resultado una TFG baja, como ocurre con la analogía opuesta. cardiorrenal (Damman K et al., 2014).

La contribución relativa de la congestión venosa en estas circunstancias es marginal en el mejor de los casos y se observa principalmente en pacientes con FSR comprometido. En la IC aguda, la importancia de la congestión venosa en la determinación del FG es probablemente mucho mayor, pero no disponemos de datos sobre FSR, congestión venosa y FG en pacientes con IC aguda. Por lo tanto, se desconocen las contribuciones relativas de estos componentes. La figura 5 resume las vías fisiopatológicas de la interacción cardiorrenal (Damman K et al., 2014).

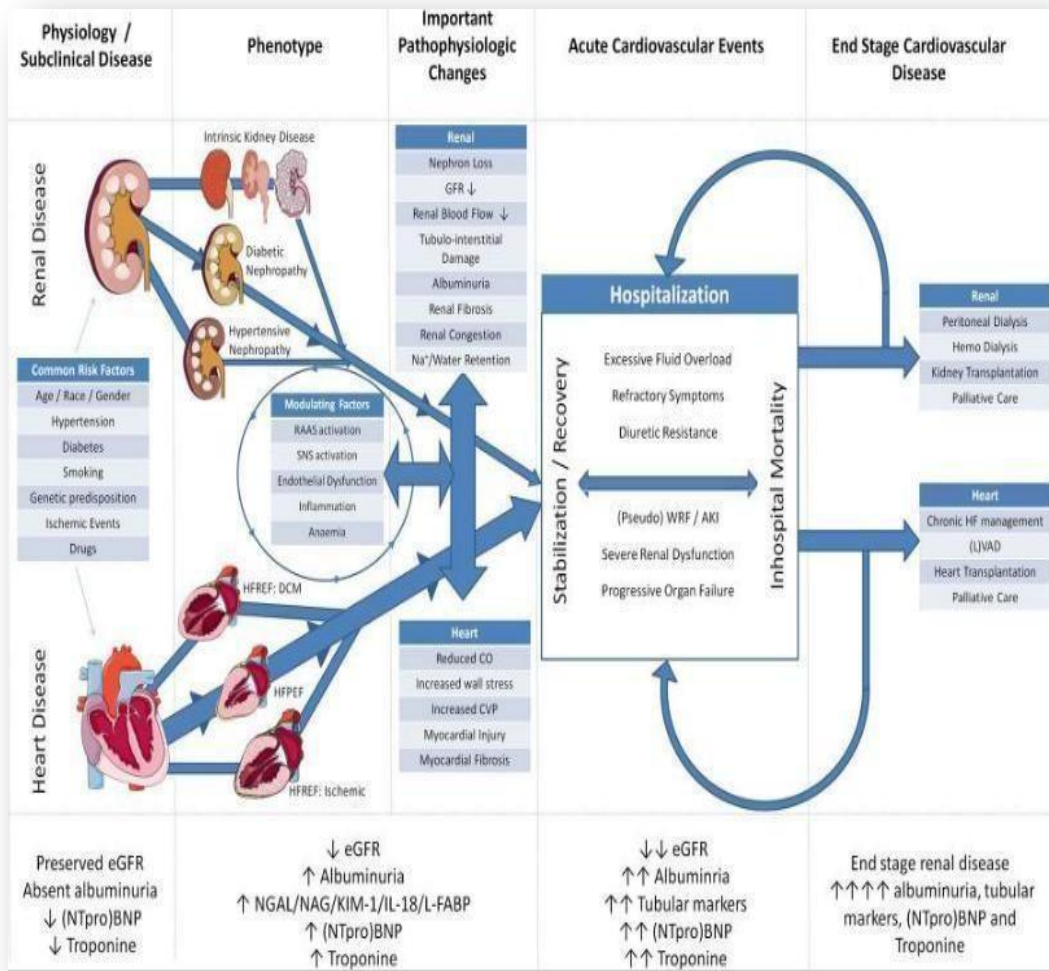


Figura 5. Vías fisiopatológicas de la interacción cardiorenal. AKI, lesión renal aguda; GC, gasto cardíaco; PVC, presión venosa central; DCM, miocardiopatía dilatada; FG: tasa de filtración glomerular; ICFEP, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; ICFREF, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IL-18, interleucina 18; KIM-1, molécula de lesión renal 1; L-FABP, proteína fijadora de ácidos grasos de tipo hepático; LVAD, dispositivo de asistencia ventricular izquierda; NAG, N -acetil-β- d-glucosaminidasa; NGAL, lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos; NTproBNP, propéptido natriurético cerebral N- terminal; SRAA, sistema renina angiotensina aldosterona; SNS, sistema nervioso simpático; EFR, empeoramiento de la función renal. El diagrama ilustra los factores predisponentes que pueden causar enfermedades cardíacas y renales. Desde ambos extremos del

espectro, la enfermedad de un órgano puede conducir a una disfunción progresiva que conduce a insuficiencia cardíaca y renal. Ambos interactúan entre sí a través de procesos hemodinámicos y (neurohormonales) (mal) adaptativos, y los factores moduladores afectan aún más estas asociaciones. La progresión adicional de la enfermedad es causada por (re)hospitalizaciones. Eventualmente, los pacientes entran en un círculo vicioso de disfunción orgánica mutua, lo que resulta en enfermedad renal en etapa terminal, insuficiencia cardíaca en etapa terminal o una combinación de ambas. (Extraído de Damman K et al., 2014).

El deterioro de la función renal en la IC representa mucho más que una simple reducción de la TFG. La albuminuria se observa con frecuencia en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, como se observó en análisis retrospectivos de CHARM y GISSI-HF (Masson S et al., 2010). Alrededor del 30% de los pacientes tienen albuminuria, muchos de los cuales tienen microalbuminuria. Cuando está presente, hay un aumento gradual en el riesgo de hospitalizaciones por IC y mortalidad por normo, micro y macro albuminuria. Además del aumento de la permeabilidad glomerular, es probable que la disminución de la reabsorción en los túbulos debido al daño tubular contribuya aún más al desarrollo de la albuminuria. El daño tubular ahora se reconoce cada vez más en pacientes con IC aguda y crónica. (Damman K et al., 2011) Probablemente debido al hecho de que el riñón es uno de los pocos órganos que disminuirá simultáneamente el suministro de oxígeno (reducción del flujo sanguíneo renal) mientras aumenta el requerimiento relativo de oxígeno (dado que la reabsorción de sodio requiere mucha energía), puede desarrollarse daño tubular. Además, el aumento de la congestión puede estar asociado con daño tubular. En un análisis retrospectivo de GISSI-HF, el daño tubular evaluado por marcadores urinarios como N - acetil- β - d -glucosaminidasa (NAG), lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) y molécula de daño renal 1 (KIM-1) fue frecuentemente presente entre los pacientes con IC crónica y fuertemente asociado con la mortalidad. (Damman K et al., 2011) En la IC aguda, múltiples estudios han evaluado la prevalencia de lesión tubular.

La mayor parte de la investigación centrada en los marcadores de daño tubular en la IC aguda se ha centrado en la identificación de pacientes con riesgo de EFR.

En poblaciones de pacientes sin IC, los marcadores de daño tubular son marcadores sensibles y específicos de LRA grave. (Haase M et al., 2009) Desafortunadamente, los estudios en IC aguda que se han realizado hasta el momento no han podido demostrar la utilidad clínica de NGAL para identificar a los pacientes con riesgo de EFR clínicamente significativa y, en particular, en pacientes que desarrollan EFR, los niveles de NGAL en orina no aumentan significativamente. (Dupont M et al., 2012) En IC crónica, los niveles de KIM-1 en orina fueron los mejores predictores de EFR. Con respecto a la terapia, se ha demostrado que los diuréticos de asa que parecen reducir los niveles urinarios de NAG y KIM-1 en pacientes con insuficiencia cardíaca estable y que reducen la congestión mejoran la albuminuria en la insuficiencia cardíaca aguda. (Damman K et al., 2011).

2.3.2. Cálculo con la formula CDK-EPI para la determinación de la tasa de la filtración glomerular.

La estimación precisa de la función renal desempeña un papel fundamental en el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) (Tangri, N et al., 2011). La tasa de filtración glomerular (TFG) ha ganado el estatus de indicador de elección para la evaluación de la función renal, mientras que el aclaramiento de la inulina administrada por infusión y su muestreo en la orina se ha convertido en un "estándar de oro" para medir la TFG (Li, DY et al., 2019). Hoy en día, la depuración plasmática de otros marcadores de filtración exógenos, por ejemplo, 99mTc-Pentetato de tecnecio (99 mTc-DTPA), es un radiofármaco utilizado en medicina nuclear para realizar estudios de la función renal. Se utiliza para evaluar la función y la estructura de los riñones, así como para detectar anomalías en el flujo sanguíneo renal, fue aprobada para exhibir adecuadamente la TFG (Aydin, F et al., 2015). Son más fáciles de realizar en comparación con la inulina, pero, aun así, es un trabajo laborioso.

La estimación actual de la TFG tiene en cuenta la raza, el sexo, la edad y el peso del individuo como factores no determinantes de la TFG para la creatinina sérica (Scr) (Levey, AS et al., 2009), ya que la producción de Scr también es proporcional a estas variables en cuanto a la masa muscular. Sin embargo, la utilización de Scr para la estimación de la TFG no es un método de elección cuando el nivel de insuficiencia renal alcanza el 50% o menos (Feng, JF et al., 2013).

Las ecuaciones basadas en creatinina ampliamente empleadas en la práctica clínica incluyen Cockcroft-Gault (CG), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (Levey, AS et al., 2006), y las ecuaciones de la Colaboración Epidemiológica de la Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI-Cr) basadas en la creatinina (Li, DY et al., 2019). Las ecuaciones basadas en cistatina C estandarizada (CKD-EPI cistatina C) o cistatina C y creatinina (ecuación combinada de CKD-EPI) también han sido propuestas por el consorcio CKD-EPI en 2012 (Entintador, LA et al., 2012).

Recientemente, se ha desarrollado la ecuación del New European Kidney Function Consortium (EKFC), que es una ecuación modificada basada en FAS SCr que combina la característica de diseño de las ecuaciones FAS y CKD-EPI. Además, la Fundación Nacional del Riñón y la Sociedad Estadounidense de Nefrología recomiendan reemplazar de inmediato las antiguas ecuaciones de eGFRcr (Estudio MDRD y CKD-EPI 2009) con la nueva ecuación CKD-EPI de 2021 (Eneanya, ND et al., 2019).

Hasta el momento se han desarrollado varias ecuaciones que emplean cistatina C sérica, un biomarcador más nuevo para la estimación de la TFG, solo o en combinación con la creatinina sérica. Las ecuaciones de cistatina C implican menos covariables, ya que no depende de parámetros como la altura, el peso, la edad y el sexo, que a menudo forman parte de las ecuaciones de estimación basadas en la creatinina. Una ecuación basada en la cistatina C desarrollada por Hoek et al. Exhibió una mayor precisión y exactitud en comparación con la ecuación de Cockcroft-Gault (Hoek, FJ et al., 2003).

En comparación con las ecuaciones de eGFR basadas en creatinina, estas ecuaciones fueron beneficiosas para el diagnóstico temprano de disfunción renal y se considera un predictor de riesgo de mayor calidad entre los pacientes que padecen diabetes mellitus. Otras ecuaciones basadas en cistatina C incluyen CAPA y la ecuación de espectro de edad completa (FAS) (PotPottel, H et al., 2017).

Existe una brecha significativa entre la estimación de la TFG basada en la cistatina C y la creatinina cuando se usa la ecuación CKD-EPI. Varios ensayos clínicos han llevado a cabo la comparación de la creatinina y la cistatina C en las ecuaciones CKD-EPI para estimar la TFG, pero los resultados siguen siendo motivo de discusión. Se ha recomendado en las guías The Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) (2012) usar el CKD-EPI- Cr-CysC entre adultos con eGFR entre el rango de 45–59 mL/min/1.73 m² sin signos o marcadores de daño renal (Kellum, JA et al., 2013). Sin embargo, el empleo de cistatina C está relacionado con costos médicos más altos.

A pesar de la creciente investigación sobre las ecuaciones de eGFR en todo el mundo, se sabe poco sobre las mejores ecuaciones en Asia y hay escasez de revisiones que llamen la atención sobre las óptimas. Además, se ha desarrollado una gran cantidad de ecuaciones hasta el momento y se ha vuelto difícil para los investigadores clínicos, los nefrólogos y otros médicos elegir la mejor ecuación disponible en un grupo de edad, condición de enfermedad y etnia determinadas.

Tabla 2. Ecuaciones de la estimación de la tasa de filtración glomerular basado en la creatinina sérica.

Original MDRD equation⁷

$$\text{GFR} = 186 \times \text{Scr}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (if female)} \times 1.210 \text{ (if black)}$$

Chinese MDRD equation 6⁸

$$\text{GFR} = 206 \times \text{Scr}^{-1.234} \times \text{age}^{-0.227} \times 0.803 \text{ (if female)}$$

[Note: Scr assessed using the Hitachi 7170 analyser Scr (mg/dl)]

Chinese MDRD equation 10⁸

$$\text{GFR} = 175 \times \text{Scr}^{-1.234} \times \text{age}^{-0.179} \times 0.79$$

[Note: Scr assessed using the Hitachi 7170 analyser Scr (mg/dl)]

CKD-EPI equation (white or other subjects)¹¹

If female

If Scr ≤ 0.7 mg/dl

$$\text{GFR (ml/min per 1.73 m}^2\text{)} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{age}}$$

If Scr > 0.7 mg/dl

$$\text{GFR (ml/min per 1.73 m}^2\text{)} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{age}}$$

If male

If Scr ≤ 0.9 mg/dl

$$\text{GFR (ml/min per 1.73 m}^2\text{)} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{age}}$$

If Scr > 0.9 mg/dl

$$\text{GFR (ml/min per 1.73 m}^2\text{)} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{age}}$$

MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; GFR, glomerular filtration rate; Scr, serum creatinine; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

La ecuación de la Colaboración Epidemiológica de la Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI) se introdujo para estimar la tasa de filtración glomerular (TFG) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en función de la creatinina sérica. La ecuación CKD-EPI muestra una mayor precisión en comparación con la ecuación estándar de oro actual, la ecuación Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). (Extraído de Yunjuan L, et al., 2011)

2.4. Epidemiología de enfermedades cardiacas

2.4.1. Comportamiento Epidemiológico de las enfermedades cardiovasculares en Latinoamérica

Por Enfermedad Cardiovascular (ECV) nos referimos al grupo de trastornos que afectan el corazón y los vasos sanguíneos y que se manifiestan principalmente como enfermedad coronaria (EC), accidente cerebrovascular (ACV), hipertensión arterial (HTA), enfermedad arterial periférica, cardiopatía reumática e insuficiencia cardíaca (IC). Actualmente, en todo el mundo las ECV son la causa predominante de mortalidad y representan el 10% del total de la carga mundial de morbilidad. El perfil de salud en Latinoamérica tiene un «modelo polarizado prolongado» que se determina por varios factores:

1. Una superposición en el comportamiento de las enfermedades (alta incidencia de Enfermedades transmisibles y no transmisibles)
2. Una con transición dada por una ruptura de la direccionalidad transicional.
3. Una transición prolongada por un estancamiento epidemiológico
4. Una polarización epidemiológica debido a una heterogeneidad de los grupos sociales y de las diferentes áreas geográficas entre los países y entre regiones del interior de cada país (Frenk J et al., 1991).

Las ECV son la principal causa de muerte en Latinoamérica, se estima que la cantidad de muertes en la región atribuibles a ECV aumentará en más del 60% entre los años 2000 y 2020; en comparación, el aumento en el mundo desarrollado se estima de solo el 5% (Forouzanfar MH et al., 2016). En las últimas dos décadas, Latinoamérica ha presentado cambios relevantes en su economía, urbanización e industrialización, y el fenómeno de globalización ha modificado los estilos de vida de sus habitantes; estos cambios junto con la transición demográfica, han promovido una epidemia de las ECV en la región (Figura 6). Los principales hábitos relacionados con las ECV son el consumo

de tabaco, la inactividad física y la alimentación con un alto contenido calórico, que proviene principalmente del consumo de carbohidratos procesados más que del consumo de grasas (Yusuf S et al., 2004). En Latinoamérica, la prevalencia por enfermedad arterial coronaria (EAC) e HTA va en aumento, y todavía persiste un porcentaje significativo de personas con enfermedad de Chagas y enfermedad cardíaca reumática. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) informó una reducción del 16,7% en la mortalidad por ECV entre los años 2000 y 2009 (de 229,9 a 191,4 muertes por 100 000 habitantes); sin embargo, esta reducción fue menor que la observada en América del Norte entre 2000 y 2007, del 25% (Pan American Health Organization, 2012). En la publicación de la OPS, Situación de la Salud en las Américas: Indicadores Básicos, la tasa de mortalidad por ECV para el período 2008-2015 oscila entre 37 y 82 casos por cada 100 000 habitantes (Figura 7). La información sobre la incidencia de EAC en Latinoamérica es escasa; sin embargo, se estima que se encuentra entre 74,4 y 90 por cada 100 000 habitantes por año, incidencia mucho menor que la de EE. UU. y Europa. Pagan y colaboradores estimaron la tasa de mortalidad estandarizada por edad para EAC para 12 países de Latinoamérica según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los años de 1980 a 2013, y observaron una reducción significativa en la mortalidad por EAC para todas las edades de hasta del 35% en hombres y del 38% en mujeres (Pagan E et al., 2017).

Desde principios de este milenio, las tasas de mortalidad por EAC disminuyeron aproximadamente un 35% en EE. UU. y Canadá para ambos sexos, estas disminuciones son similares a las observadas en algunos países de Latinoamérica (Ecuador, Puerto Rico y Chile), sin embargo, son menores a las disminuciones observadas en otros países de la región. Entre 2011 y 2013, las tasas más altas de EAC se registraron en Venezuela (114,4 cada 100 000 hombres) y Colombia (86,1 cada 100 000 hombres) y las más bajas en Ecuador, Panamá, Chile y Argentina (41- 46 cada 100 000 hombres y 18-19 cada 100 000 mujeres).

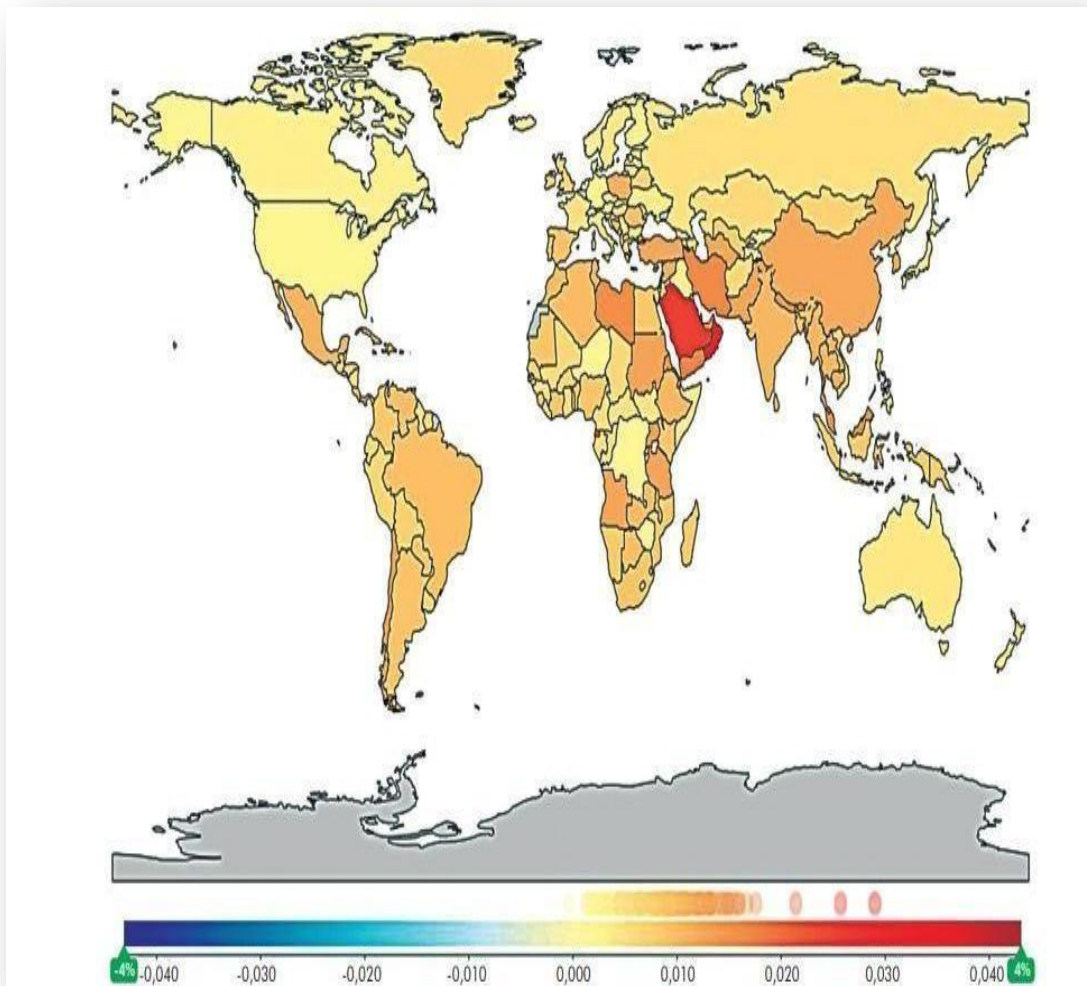


Figura 6. Porcentajes de cambio anual en la mortalidad cruda para enfermedades cardiovasculares entre 1990 y 2016 (muertes por 100000 habitantes). El valor de 0,000 expresa que no se presentó ningún cambio anual en la mortalidad. La presencia de valores positivos expresa un aumento en la tasa de mortalidad anual de las ECV (amarillo al rojo). La presencia de valores negativos expresa una disminución en la tasa de mortalidad anual para las ECV (amarillo al azul). Extraído de Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD 2016. University of Washington. 2018.

La IC afecta cerca de 26 millones de personas en el mundo; sin embargo, la información estadística sobre la IC es escasa en Latinoamérica, con algunos estudios epidemiológicos que muestran un aumento en la prevalencia y en la incidencia con relación a la edad. La incidencia de las IC oscila entre 137-557 casos por cada 100 000 personas/año. La prevalencia de las IC es cercana al 11%, las prevalencias altas de la IC se dan en estudios epidemiológicos de pacientes con antecedentes de eventos CV. Los principales factores que han influido en el aumento de la prevalencia de las IC son el aumento de la expectativa de vida y del riesgo cardiovascular, y el mantenimiento de la prevalencia y la incidencia de la enfermedad de Chagas y de la enfermedad cardíaca reumática. En varios países de Latinoamérica la enfermedad de Chagas es la principal causa de IC, hecho demostrado en el estudio INTER-CHF, que incluyó en Latinoamérica a 869 pacientes con IC. Otros estudios mostraron una mortalidad alta por IC y por todas las otras causas a un año de seguimiento, con importantes variaciones con las otras regiones estudiadas (África y Asia), y mostró que la mortalidad más alta se da en las regiones más pobres, diferencia que se mantiene luego de un modelamiento multivariable. La mortalidad hospitalaria en pacientes con IC con fracción de eyección $\leq 35\%$ oscila entre el 9% y el 23%. Además, los pacientes de los PIM y PIB son una década más joven que los observados en los PIA y presentan una mayor mortalidad asociada a un tratamiento más tardío y a las condiciones de los sistemas de salud; de entre estos, Latinoamérica es una de las regiones que presenta la mayor mortalidad a 180 días por IC aguda ajustada. Además, el estudio INTER-CHF demostró que los pacientes de los PIB con IC no solo son más jóvenes (GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, 2015).

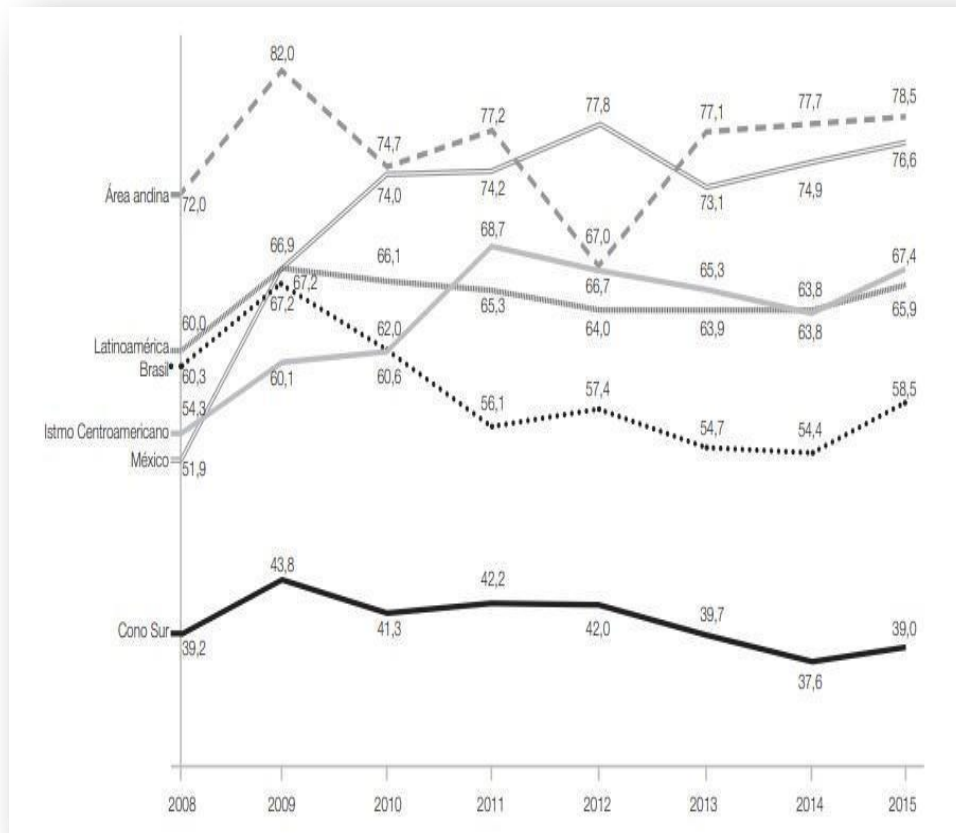


Figura 7. Comportamiento de la tasa de mortalidad ajustada por regiones de Latinoamérica, 2008- 2015. Istmo Centroamericano (Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá); área andina (Bolivia, Colombia, Ecuador, Perú, Venezuela); Cono Sur (Argentina, Chile Paraguay, Uruguay); Latinoamérica (excluye Caribe no latino). Fuente: OPS/OMS. Indicadores básicos. Situación de Salud en las Américas. Informes Anuales 2010-2017.

2.4.2. Prevalencia y carga global de la Enfermedad Renal

La ERC ahora es ampliamente reconocida como una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Los informes GBD han estado rastreando las causas de muerte en todo el mundo durante la última década. El informe GBD de 2013 indicó que, aunque las tasas relativas de mortalidad disminuyeron para la mayoría de las enfermedades transmisibles y no transmisibles, la ERC (definida como todas las etapas, incluidos los pacientes en diálisis) fue una de las pocas condiciones que mostró un aumento desde 1990. (GBD Mortality Causes of Death Collaborators Mortalidad global, 2013) La tasa de mortalidad en todas las edades atribuida a la ERC aumentó un 41,5 % entre 1990 y 2017³⁶. Además de ser una de las principales causas de muerte, la ERC también se convirtió en la decimonovena causa principal de años de vida perdidos (que se calcula a partir del número de muertes atribuibles a la ERC y la esperanza de vida de las personas en varios grupos de edad en el momento de su muerte de ERC) en 2013, en comparación con ser la causa principal número 36 en 1990. (GBD Mortality Causes of Death Collaborators Mortalidad global, 2013) Informes posteriores de GBD indican que ha continuado el ascenso de la ERC entre la lista de causas de muerte, ocupando el lugar 13 en 2016 (GBD Causas de muerte Colaboradores Global, 2016) y el lugar 12 en 2017, con predicciones que sugieren que se convertirá en la quinta causa más importante de años de vida perdidos a nivel mundial para 2040. (Foreman KJ et al., 2018)

Los informes de GBD también arrojan luz sobre la naturaleza desproporcionada de la carga impartida por la muerte asociada a la ERC en diferentes regiones del mundo, siendo especialmente afectados América Latina, la región del Caribe, el Sudeste Asiático y el Este de Asia, Oceanía, el Norte de África y el Medio Oriente. Entre las naciones de altos ingresos, la ERC se encontraba entre las 10 principales causas de muerte en Singapur, Grecia e Israel.

Estos informes son especialmente destacables si se considera que no incluyeron las muertes causadas indirectamente por la ERC, como las relacionadas con la insuficiencia renal aguda o con diversas causas cardiovasculares, ambas pueden ser causadas o potenciadas por la ERC. (Rhee CM et al-. 2015).

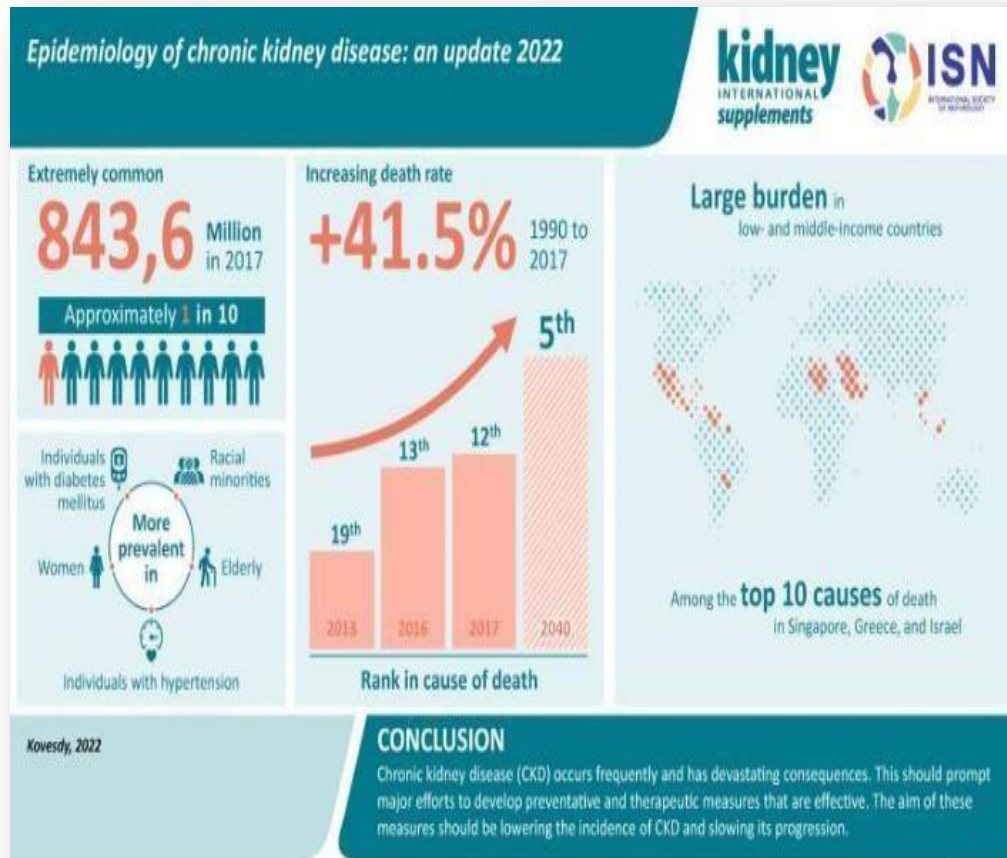


Figura 8. Prevalencia de la insuficiencia renal crónica Sobre la base de los resultados de los estudios que examinan la prevalencia mundial de la ERC, se estimó que el número total actual de personas afectadas por las etapas 1 a 5 de la ERC en todo el mundo es de 843,6 millones. (Extraído de Jager KJ et al., 2022)

Se ha informado que la prevalencia de la ERC es mayor en mujeres que en hombres. En los Estados Unidos, la prevalencia ajustada por edad de los estadios 1 a 4 de la ERC entre 2015 y 2016 fue del 14,9 % en mujeres y del 12,3 % en hombres, 9 similar a las diferencias basadas en el sexo informadas en los estudios globales mencionados anteriormente. (Mills KT et al., 2015)

Las razones de estas diferencias no están claras y es probable que sean complejas. Aunque las ecuaciones de estimación de la TFG incluyen un factor de corrección para el sexo, un único punto de corte de <60 ml/min por $1,73$ m² para la definición de ERC puede resultar en un sobre diagnóstico de ERC en mujeres. (Bairey Merz CN et al., 2019) La mayor prevalencia de ERC descrita en mujeres también contrasta con los datos experimentales que muestran los efectos protectores de los estrógenos y los posibles efectos nocivos de la testosterona en la ERC no diabética, así como los datos que indican una mayor incidencia de insuficiencia renal en los hombres. (Hecking M et al., 2014)

2.4.3. Prevalencia de ERC en el Estado Plurinacional de Bolivia

Pese a los adelantos tecnológicos, el mayor acceso a los canales de información y consulta, asociados con el genuino interés de los gobiernos a establecer medidas de prevención de la ERC, no se ha facilitado el acceso oportuno a la atención de todos. Algunos enfermos acceden al tratamiento en etapas avanzadas de enfermedad expuestos a mortalidad prematura y requiriendo hemodiálisis con un catéter transitorio. La evidencia demuestra que cada año se incrementa la demanda global de tratamientos de diálisis y/o trasplantes, aumentando el porcentaje del gasto destinado a salud, los costos familiares y de los sistemas de la seguridad social.

La región latinoamericana es un exponente de estas inequidades. Además, se observa un incremento de la mortalidad por ENT incluyendo a la ERC, siendo el porcentaje atribuido a ellas para cada uno de los países de la subregión al año 2019, los siguientes: Chile: 85,1%, Colombia: 75,6%, Ecuador: 76,2%, Estado Plurinacional de Bolivia: 72,7%, Perú: 72,6 % y República Bolivariana de Venezuela: 65,1%. (Programa Nacional de Salud Renal – Bolivia)

Asimismo, la tasa de muertes por cada 100 000 habitantes atribuidas a las enfermedades renales de acuerdo al país con mayor proporción es: Bolivia con 55,8 muertes, Ecuador con 37,4 muertes, Venezuela 21,8 muertes, Chile 13,5 muertes, Colombia con 12,3 muertes. (Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia, 2022).

Tabla 3. Población mayor de 19 años con ERC. Informado Vs. Estimado

MUJERES / HOMBRES	2018	2020	2021
De 20 años a 59 años	16773	12278	16098
De 60 años a más	11691	5240	7111
De 20 años a 59 años	11135	7408	9553
De 60 años a más	11114	4911	6440
TOTALES ADULTOS	50713	29837	39202
1 de cada 10 adultos en el mundo la padece	10%=761751,7	10%=761751,7	10%=761751,7
	Observado	Observado	Observado
	50713	29837	39202
	% < 0,67	0,39%	0,51%

Nota: 2019 sin información. Fuente: Elaborado en base a información oficial del Sistema Nacional de Información en Salud - Vigilancia Epidemiológica SNIS – VE. Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia

Tabla 4. Población con ERC en Hemodiálisis según grupo etario y sexo. 2018-2021

Grupos de Edad	Población Masculina			
	2018	2019	2020	2021
De 0 a 17 años	51	55	57	60
De 18 años a 59 años	1313	1550	1551	1602
De 60 años a más	941	1118	1080	1080
TOTAL	2305	2723	2688	2742
Grupos de Edad	Población Femenina			
	2018	2019	2020	2021
De 0 a 17 años	44	52	51	52
De 18 años a 59 años	1170	1354	1391	1481
De 60 años a más	881	1060	1050	1025
TOTAL	2095	2466	2492	2558

Fuente: Elaborado en base a información oficial del Sistema Nacional de Información en Salud - Vigilancia Epidemiológica SNIS – VE. Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia

Para comprender mejor la severidad de la problemática de la ERC y la imperiosa necesidad de abordaje de una manera más eficiente, resulta de gran utilidad analizar cuál es el lugar que ocupan entre las 10 primeras causas de muerte las enfermedades renales, en cada uno de los 6 países de la subregión andina.

Así, según datos extraídos de la OPS 2019, en Chile la ERC ocupa la tercera causa de muerte y discapacidad, en Bolivia y Perú el cuarto lugar, en Ecuador el segundo lugar, en Colombia el séptimo lugar y en Venezuela el octavo lugar. (Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia, 2022).

En los últimos años, en todos los países de la subregión andina se observa un incremento de la mortalidad por ENT, incluyendo a la ERC, siendo el porcentaje atribuido a ellas para cada uno de los países de la subregión al año 2019, los siguientes:

- Chile: 85,1%
- Colombia: 75,6%
- Ecuador: 76,2%
- Estado Plurinacional de Bolivia: 72,7%
- Perú: 72,6%
- República Bolivariana de Venezuela: 65,1%

Partiendo de la premisa que los datos generados por los países son certeros, en la subregión andina, desde 2000 hasta 2019, la mortalidad por ENT en Chile, Perú, Ecuador y Colombia, ocupó el quintil 1, cuya inequidad se ubica entre un 0 y 20%, lo cual se correlaciona con los más bajos números absolutos de muerte cada 100 000 personas, siendo en Perú 303,8; Colombia 327; Chile 328,9; Ecuador 365,5.

Venezuela se ubica en el quintil 2, que incluye al grupo de países cuya inequidad se ubica entre un 20 y un 40% del total, lo cual en números absolutos significó 411,5 muertes cada 100 000 habitantes. Bolivia es el país que se encuentra en mayor desventaja ocupando el quintil 5, que expresa al grupo de países en los cuales la inequidad se manifiesta entre el 80 y 100% de su población y se correlaciona con un número absoluto de muertes por ENT de 584,4 cada 100 000 habitantes. (Ministerio de salud y deportes Bolivia, 2022)

3. ANTECEDENTES

Michael Weber, *col* (2006), indicaron que el BNP y el NT-proBNP son potentes biomarcadores en diversas enfermedades cardiovasculares. Ambos marcadores pueden detectarse en plasma sérico usando ensayos disponibles comercialmente. El rendimiento diagnóstico de BNP y NT-proBNP es comparable y no hay diferencias significativas entre ellos. Reflejan el estrés miocárdico hemodinámico independiente de la patología subyacente, por lo que no son específicos de una patología distinta como la insuficiencia cardíaca sino de las enfermedades cardiovasculares en general. Además, indican que el aumento de NT-proBNP aumenta con la gravedad de la estenosis de la arteria coronaria del corazón, independientemente de la sobre carga hemodinámica y que el NT-proBNP plasmático puede ser superior al BNP para evaluar la gravedad de la enfermedad en pacientes con aterosclerosis coronaria CAD. Según lo revisado por Albert, 2007 las elevaciones en los marcadores de inflamación y trombosis, como la proteína C reactiva de alta sensibilidad y el fibrinógeno, también se asocian con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, aunque hay pocos datos disponibles entre grupos raciales/étnicos dado que la mayoría de los estudios se realizaron en poblaciones caucásicas.

Pornpen S, *col*, (2010). Indica que se debe considerar la función renal junto con el sexo y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) al usar BNP o NT-proBNP como biomarcador cardíaco. La disfunción renal aumenta las concentraciones de BNP y NT-proBNP, pero el grado de cambio también depende de la FEVI y el sexo. La relación de los péptidos depende menos de la FEVI que de los péptidos individuales.

La utilización del efecto de la disfunción renal, según la clasificación por etapa, junto con el sexo y la FEVI, puede mejorar la interpretación para el diagnóstico y el seguimiento, pero se necesitan estudios prospectivos adicionales.

Takami, *col*, (2004). Encontraron que los pacientes con insuficiencia renal tenían un nivel de BNP sérico mayor que los pacientes con hipertensión y función renal normal. La falta de consideración del estado renal limita el diagnóstico de BNP y NT-proBNP. Por otro lado, el efecto de la enfermedad renal difiere según el sexo. En la mayoría de los casos, el BNP y el NT-proBNP aumentan en el estadio III para las mujeres, mientras que para los hombres en el estadio III, las concentraciones de péptidos todavía están bastante cerca del estadio I, excepto en los hombres con FEVI moderadamente deficiente (35 a 50%).

Por tanto, se conoce que los biomarcadores de enfermedades cardíacas como el BNP y el NT-proBNP, pueden dar indicios de una insuficiencia renal, de hecho, el equipo de salud los considera como marcadores predictivos de una posible insuficiencia renal, es decir que al observar el incremento de los biomarcadores realizan un escaneo del posible daño renal, aunque sugieren más investigaciones para que sean considerados biomarcadores para el diagnóstico de insuficiencia renal.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad renal crónica forma parte importante de las Enfermedades No Transmisibles (ENT), existiendo una correlación positiva de las fuertes asociaciones de la Diabetes Mellitus (una de sus principales causas) y las enfermedades cardiovasculares con la enfermedad renal, por lo cual es factible inferir que muchas muertes por enfermedad cardiovascular podrían ser una consecuencia de Enfermedad Renal Crónica (ERC). Por lo tanto, es importante inferir de un posible daño renal cuando se trata de una insuficiencia cardiaca (GBD Chronic Kidney Disease Collaboration, 2020).

En el 2017, 1,2 millones de personas murieron por ERC a nivel mundial. En el período 1990-2017 aumentó un 41,5% la tasa global de mortalidad por dicha enfermedad, pasando de ser la decimoséptima principal causa de muerte en todo el mundo en 1990, a ocupar el decimosegundo lugar en 2017, registrándose un crecimiento del 29,3% en la prevalencia global de la ERC en todas las edades y 35,8 millones de años de vida perdidos, medidos por los indicadores de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD). (GBD Chronic Kidney Disease Collaboration, 2020). El diagnóstico para establecer una ERC, adoptada por la ciencia como la presencia de una alteración estructural o funcional renal que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro de la función renal y con implicancia para la salud (pueden existir alteraciones renales estructurales o funcionales que no conlleven consecuencias pronósticas; por ejemplo, un quiste renal simple); Filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73 m² sin otros signos de enfermedad renal mantenido por más de tres meses. Los pacientes trasplantados renales se incluyen en esta definición, independientemente del grado de fallo renal que presenten. (Ministerio de salud y deportes de Bolivia, 2022).

Observando el escenario, en la actualidad se pretende evaluar posibles estrategias que incluyan técnicas o pruebas de laboratorio que puedan alertar o predecir un posible daño renal, al tener un diagnóstico y tratamiento oportuno cabe la posibilidad de retrasar el daño y mejorar la calidad de vida del paciente.

Por tanto, en el presente estudio evaluó la utilidad de los biomarcadores BNP y NT- proBNP en el diagnóstico de una insuficiencia renal con una disminución de en la tasa de filtración glomerular.

5. JUSTIFICACION

La carga global de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) está en aumento, con una proyección a convertirse en la causa más común de años de vida perdidos en todo el mundo para el 2040. En el periodo 1990 al 2017, la tasa global aumentó un 41,5% por ERC a nivel mundial. Pero el mayor crecimiento se prevé en los países en desarrollo, en especial en Latinoamérica y el Caribe. Si no se logra controlar el aumento de las enfermedades crónicas, incluyendo la ERC, la sostenibilidad de los sistemas de salud se verá seriamente amenazada. La ERC es la punta del Iceberg de una enfermedad encubierta, de naturaleza progresiva, para la cual se conocen medidas eficaces que previenen su progresión. Estos factores hacen que la ERC sea un importante foco de atención para los decisores y planificadores de la salud, tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo. Se prevé que el problema en los países en desarrollo va ser difícil de resolver, porque un 85 % de la población mundial vive con bajos o medianos ingresos y se prevé que los efectos epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de la enfermedad, en esta población, sean muy graves. (Organismo Andino de Salud ORAS-CONHU, 2022)

La ERC se mantiene y acrecienta su categorización como uno de los graves problemas de salud pública mundial, mostrando así una tendencia creciente en poblaciones y países más vulnerables (Crews, Bello, et al., 2019). Las agendas de salud pública no han incluido la ERC en sus prioridades a pesar de su creciente impacto en el gasto público nacional y en la economía de las familias, asociada con una mala calidad de vida de los enfermos, que se expresa en la creciente tasa de años de vida perdidos por discapacidad (Organismo Andino de Salud ORAS-CONHU, 2022).

Actualmente, el péptido natriurético cerebral (BNP) y el proBNP N -terminal (NT-proBNP) se utilizan ampliamente como biomarcadores de diagnóstico de insuficiencia cardíaca (IC) y disfunción cardíaca en medicina clínica, sin

embargo se conoce que al evidenciar una insuficiencia cardiaca cabe la posibilidad de encontrarnos con un escenario donde los riñones presenten un daño, al no ser diagnosticado oportunamente, los pacientes podrían desencadenar una enfermedad renal crónica.

Para el diagnóstico de una enfermedad renal, se realiza un perfil de pruebas de laboratorio que incluyen, Creatinina, Urea, Nitrógeno Ureico, Albuminuria, Ácido Úrico, Proteínas totales, Albumina, entre otras. Estas pruebas son las más solicitadas para el diagnóstico de una insuficiencia renal, pero cabe la posibilidad de realizar o sospechar de un posible daño renal con biomarcadores sanguíneos que no son específicos para el diagnóstico de dicha enfermedad, el BNP y NT-proBNP son biomarcadores solicitados para el diagnóstico de una enfermedad cardiaca. En el estudio realizado, se evaluó la utilidad de los biomarcadores como posibles indicadores de un daño renal.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la utilidad de los biomarcadores cardiacos, Péptido Natriurético del tipo B (BNP) y Péptido Natriurético tipo B aminoterminal (NT-proBNP) en el diagnóstico de Insuficiencia Renal en pacientes adultos?

7. OBJETIVOS

7.1. Objetivo General

Determinar la utilidad de los biomarcadores cardíacos, péptido natriurético del tipo B (BNP) y péptido natriurético tipo B aminoterminal (NT-proBNP), en el diagnóstico de insuficiencia renal en pacientes adultos

7.2. Objetivos Específicos

- ✓ Evaluar los niveles de Péptido Natriurético del tipo B (BNP) como un marcador de predicción temprana de la alteración de la tasa de filtración glomerular que podría desencadenar una insuficiencia renal crónica en pacientes adultos.

- ✓ Establecer la relación entre la variabilidad del Péptido Natriurético del tipo B BNP y Péptido Natriurético tipo B amino terminal NT-proBNP con la alteración de la tasa de filtración glomerular en pacientes adultos.

- ✓ Evaluar la relación de la tasa de filtración glomerular con el sexo y la edad del paciente.

8. DISEÑO METODOLOGICO

8.1. Tipo de estudio

El presente trabajo es un estudio retrospectivo observacional, descriptivo, cuantitativo de corte transversal.

8.2. Sitio de estudio

Este estudio se realizó en el área especializada de Química Sanguínea del prestigioso laboratorio de diagnóstico LABCLINICS S.R.L. La Paz, Bolivia

8.3. Población y muestra

➤ Población

La población estudiada fue de 2000 pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años de edad que acudieron al laboratorio clínico LABCLINICS, en las gestiones 2022 y el primer semestre de 2023.

Según los criterios de inclusión, se tomaron los datos de los pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años y de mujeres que no estén en proceso de gestación, pacientes que además contaban con los datos de creatinina y urea.

De esta manera fueron excluidos 162 pacientes que no contaban con los resultados de creatinina, urea y menores de edad.

➤ Tamaño de muestra

Se utilizó un tipo de muestreo especial por conveniencia, donde se seleccionó a los individuos que cumplieron los criterios de inclusión para el presente trabajo, teniendo como un total de 38 pacientes.

8.4. Técnicas y procedimientos

La determinación de Creatinina y de Urea, se realizó a través del método de punto final, en el equipo ABOTT Architect. Para la determinación del Péptido Natriurético auricular tipo B (BNP) y Péptido Natriurético amino terminal (NT-proBNP) se utilizó el equipo automatizado Abbott I- Stat. Todos con sus respectivos calibradores y controles. Siguiendo el protocolo establecido y procedimientos internos de LABCLINICS S.R.L. (Ver ANEXO 3)

Se utilizó la ecuación de la Colaboración Epidemiológica de la Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI) para estimar la tasa de filtración glomerular (TFG) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en función de la creatinina sérica, la edad, el grupo étnico y el sexo del paciente.

La ecuación CKD-EPI se expresa de la siguiente manera:

$$TFG = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.018 \text{ (if female)} \times 1.159 \text{ (if black)}$$

Donde:

- TFG es la tasa de filtración glomerular en ml/min/1.73m².
- Scr es el nivel de creatinina sérica en mg/dl.
- κ es 0.7 para mujeres y 0.9 para hombres.
- α es -0.329 para mujeres y -0.411 para hombres.
- Age es la edad en años.

8.5. Análisis estadístico.

Se realizó un análisis descriptivo para establecer algunas características epidemiológicas de importancia clínica en la población de estudio, como la descripción absoluta y relativa del sexo y el grupo etario de la muestra en estudio.

Para el análisis analítico de los resultados, se utilizó los programas estadísticos, SPSS statistics v27, GraphPad Prisma v9 y EpiInfo.exe. Se empleó el análisis de Chi cuadrado para determinar la significancia de la relación de las variables en estudio. Todas las pruebas estadísticas que reporten diferencias cuantitativas con un valor p menor a 0,05 fueron consideradas estadísticamente significativas. También se utilizó Odds Ratio (tabla 2 x 2) con la finalidad del análisis de la regresión logística binaria.

9. ASPECTOS BIOETICOS

Todos los datos obtenidos de los pacientes, fueron codificados y almacenados en una base de datos que fue utilizada confidencialmente. La información empleada en el presente trabajo, cuenta con la autorización y aval del Gerente General del laboratorio clínico y de diagnóstico LABCLINICS S.R.L (Véase Anexo 1).

10. RESULTADOS

10.1. Análisis estadístico descriptivo

En el análisis descriptivo de la muestra en estudio, se observó que, de los 38 pacientes incluidos, el 36,8% (n=14) son hombres y el 63,2% (n=24) son mujeres. Esto indica que la mayoría de los pacientes en la muestra son mujeres, lo que podría tener implicaciones para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica.

Tabla 5. Distribución de los pacientes en estudio, según el sexo

SEXO	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Porcentaje Valido (%)
FEMENINO	24	63,2	63,2
MASCULINO	14	36,8	36,8
TOTAL	38	100,0	100,0

En la distribución descriptiva del grupo etario de los pacientes, se pudo observar que el grupo con menor frecuencia fue el de pacientes menores de 40 años, representando el 7,9% de la muestra (n=3). Esto indica que, en el estudio, hubo una menor cantidad de pacientes jóvenes con enfermedad renal crónica.

El segundo grupo etario, compuesto por personas de 40 a 60 años, representó el 15,8% de la muestra (n=6). Este grupo tuvo una frecuencia mayor que el grupo de pacientes menores de 40 años, pero aun así fue menor en comparación con el último grupo etario. El grupo de personas mayores de 60 años presentó el mayor porcentaje en la muestra, representando el 76,3% (n=29) de los pacientes observados. Esto indica que la mayoría de los pacientes en el estudio eran adultos mayores, lo cual es consistente con la prevalencia de enfermedad renal crónica en este grupo de edad.

Estos resultados nos brindan información importante sobre la distribución de la enfermedad renal crónica en diferentes grupos etarios, lo cual puede ser relevante para la planificación de estrategias de prevención y tratamiento en la población.

Tabla 6. Distribución descriptiva según el grupo etario

Grupo etario (años)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Porcentaje Válido (%)
Menores de 40	3	7,9	7,9
40-60	6	15,8	15,8
Mayores de 60	29	76,3	76,3
Total	38	100,0	100,0

En la siguiente figura muestra la distribución descriptiva de la relación entre el sexo y el grupo etario de los pacientes, se puede observar que el 50,0% (n=19) de los pacientes mayores de 60 años son mujeres, mientras que el 26,3% (n=10) son hombres. Esto indica que, en el grupo de pacientes mayores de 60 años, hay una mayor proporción de mujeres en comparación con los hombres.

Por otro lado, se observa que, tanto en el grupo de hombres como en el grupo de mujeres, el 7,9% (n=3) de los pacientes pertenecen al grupo etario de 40 a 60 años. Esto indica que, en ambos grupos, hay una proporción similar de pacientes en este rango de edad.

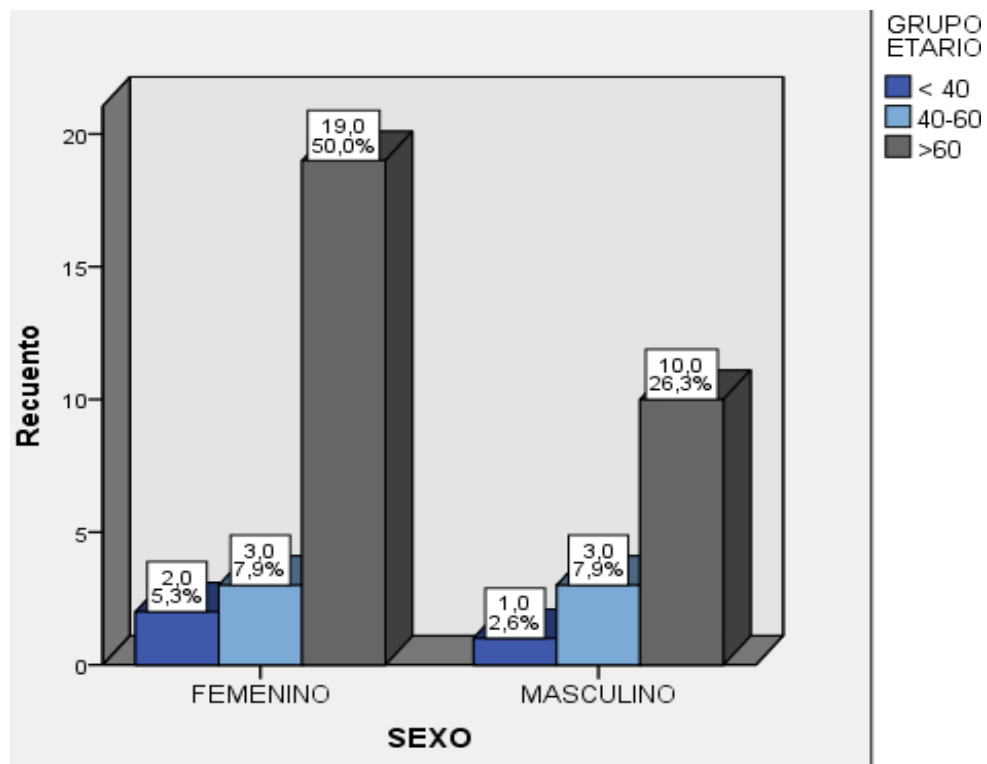
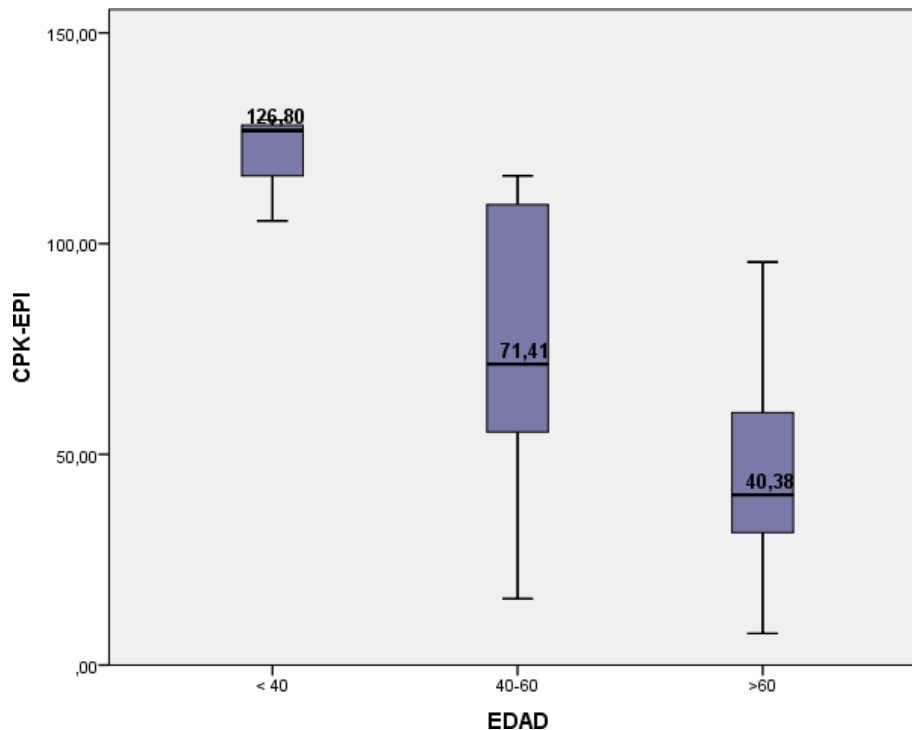


Figura 9. Distribución descriptiva de los pacientes, de acuerdo al grupo etario y el sexo

El grafico 1, permite observar que hay una tendencia descendente en los valores de la tasa de filtración glomerular en relación a la edad avanzada del paciente. Es decir que los pacientes mayores de 60 años presentan una disminución en los valores de la tasa de filtración glomerular, también observamos que en el segundo grupo etario existe una mayor dispersión con referencia a los demás grupos, en todas las distribuciones no existe casos atípicos. También indicamos que existe una asimetría positiva en los grupos etarios de 40-60 y en los mayores de 60 años.

Gráfico 1. Box plot de resultado de la alteración de la tasa de filtración glomerular en relación al grupo etario.



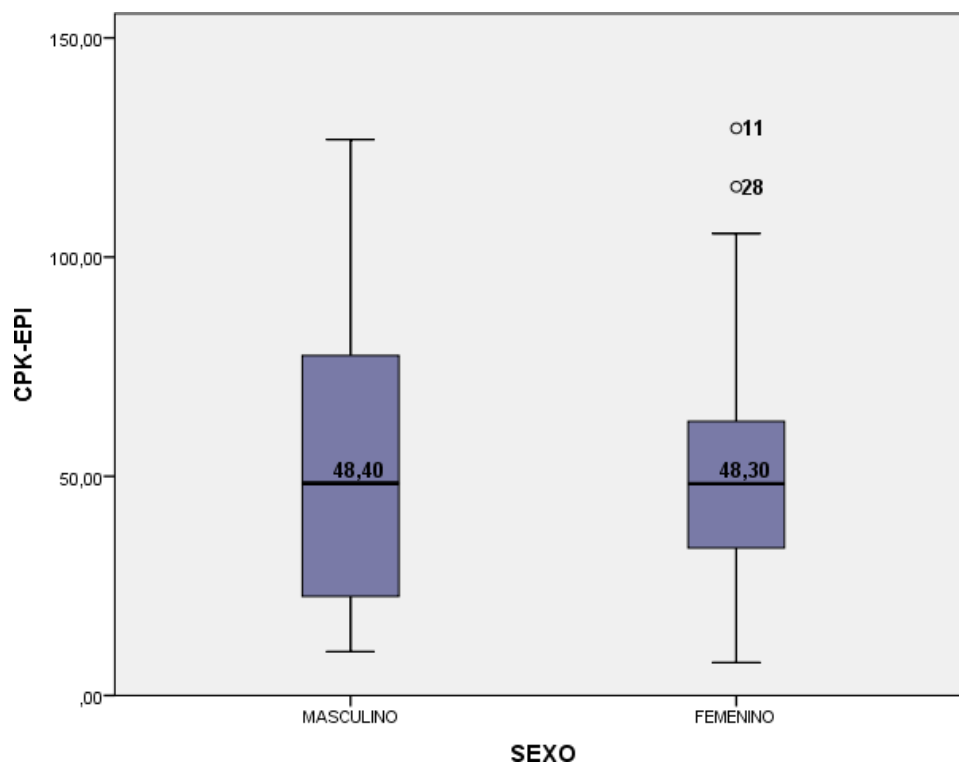
En el siguiente gráfico muestra la distribución de los pacientes según su edad y el valor de la tasa de filtración glomerular según la ecuación CDK-EPI, se puede observar que existe una diferencia en el comportamiento de esta variable según el sexo. Los hombres presentan una mayor distribución en comparación con las mujeres.

Tanto en el grupo de mujeres como en el de hombres, se observa una simetría homogénea en la distribución de los valores de la tasa de filtración glomerular. Esto indica que, en ambos grupos, los valores se encuentran dispersos de manera similar alrededor de la media.

Sin embargo, se observan dos casos atípicos en el grupo de mujeres, lo que indica que hay dos pacientes que presentan valores de la tasa de filtración glomerular que se alejan significativamente del resto de los pacientes en este

grupo. Estos casos atípicos pueden ser importantes para su análisis individual y para evaluar si existen factores específicos que puedan influir en sus valores. Es relevante destacar que las medias en ambos grupos son similares, lo que indica que, en promedio, los hombres y las mujeres tienen valores de tasa de filtración glomerular cercanos. Sin embargo, es importante tener en cuenta las diferencias en la distribución y los casos atípicos para una comprensión más completa de los resultados.

Gráfico 2. Box plot de resultado de la alteración de la tasa de filtración glomerular en relación al sexo del paciente.



Para la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG) se utilizó la ecuación CKD-EPI², por lo tanto, se clasifico según el valor del mismo. Un valor de TFG ≥ 90 es considerada como normal; un valor de TFG de 45 – 89, se considera leve, mientras que un valor de 30 – 44 es moderado y un valor 15 – 29 es grave. La figura 10, evidencia que el 31,6% (n=12) corresponde al sexo femenino, que presenta una alteración moderada en los valores de la tasa de filtración glomerular, por otro lado, el sexo masculino presento un 10,5% (n=4) en relación a la gravedad de un posible daño renal, con una tasa de filtración glomerular < 20 mg/ml/1,73 m². Mientras que el sexo femenino también evidencia un mayor porcentaje en una alteración leve en los valores de la tasa de filtración glomerular.

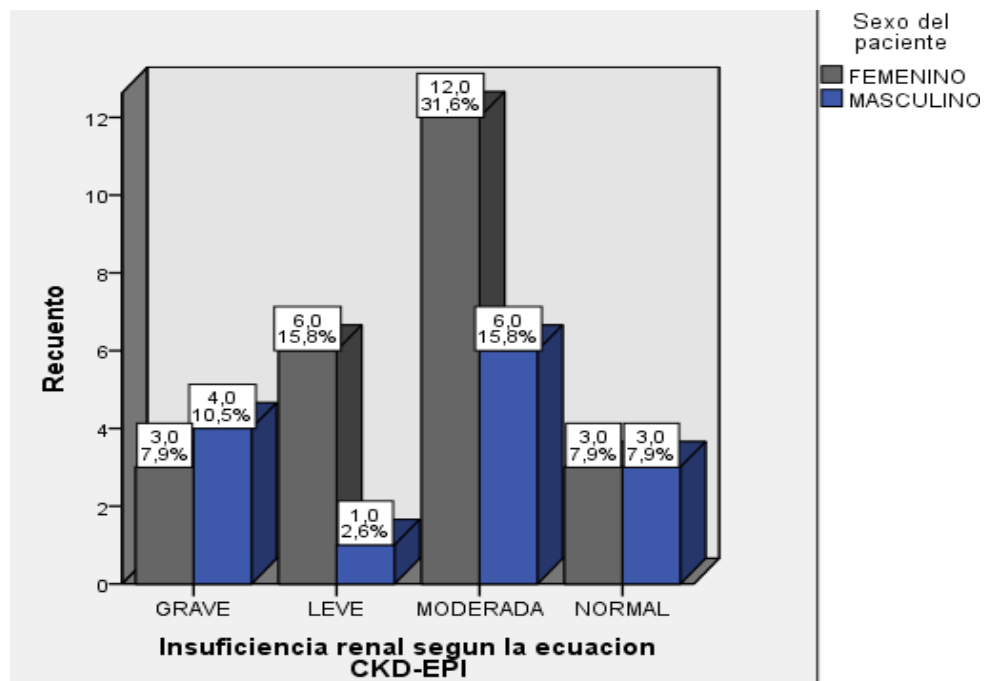


Figura 10. Distribución de las personas en relación al resultado de la tasa de filtración glomerular según la severidad del daño renal y el sexo.

2. Elanaye P, Cavalier E. Staging chronic kidney disease and estimating glomerular filtration rate: an opinion paper about the new international recommendations. Clin Chem Lab Med. 2013 Oct;51(10):1911

El punto de corte del péptido natriurético tipo B (BNP) para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca es 100 pg/mL. El punto de corte de péptido natriurético amino terminal (NT-proBNP) es 125 pg/mL. Los valores de referencia utilizados en el presente trabajo, fueron otorgados por el laboratorio clínico LABCLINICS.S.R.L.

En la siguiente figura, describimos la relación del sexo según el diagnóstico de insuficiencia cardiaca mediante los resultados de los biomarcadores BNP y NT-proBNP, donde observamos el 75,0% (n=18) de las mujeres no presentan una insuficiencia cardiaca, sin embargo, el 15,8 % (n=6) tiene el diagnóstico de insuficiencia cardiaca. Por otro lado, el 31,6 % (n=12) de los hombres no presentan insuficiencia cardiaca, pero el 5,3 % (n=2) no padecen de una insuficiencia cardiaca.

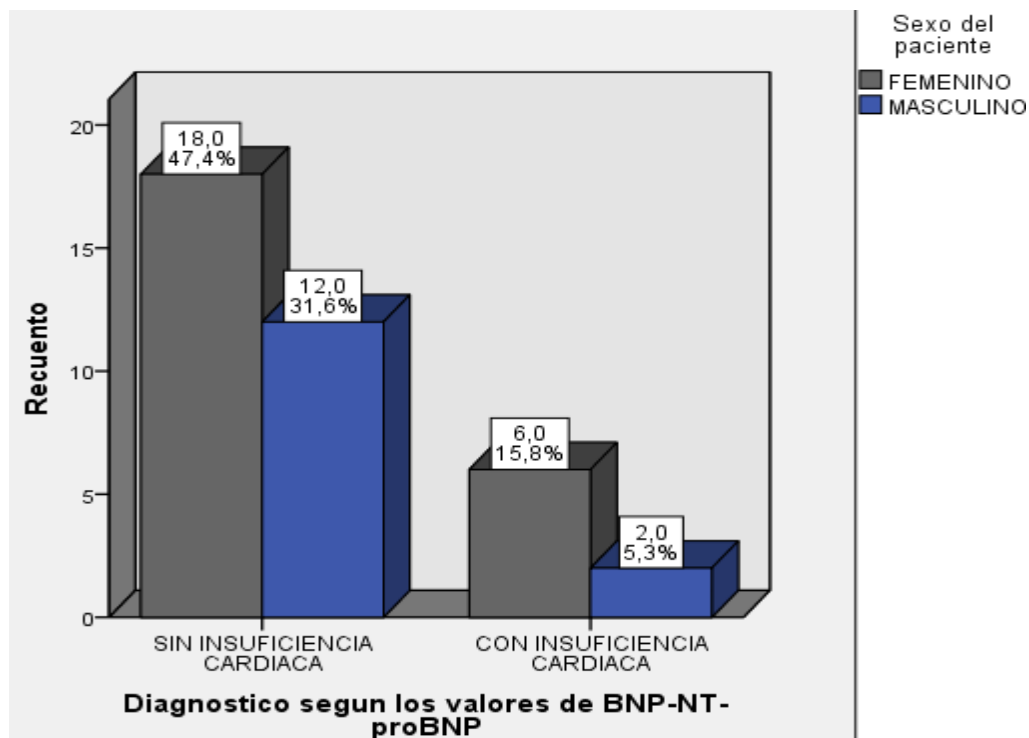


Figura 11. Distribución descriptiva del de los casos Insuficiencia Cardiaca según los resultados de los biomarcadores BNP y NT- pro BNP de en relación al sexo del paciente.

El biomarcador urea es parte de las pruebas clínicas del perfil renal, es útil en el diagnóstico de un posible daño renal, por lo tanto, se describen los niveles sanguíneos de urea según el sexo del paciente. El valor de referencia de urea es de 10 – 40 mg/dl. Dicho valor fue otorgado por el laboratorio clínico LABCLINICS.S.R.L.

Los niveles sanguíneos elevados de urea, se evidencian con mayor frecuencia en el sexo femenino, con un 34,2 % (n=13), sin embargo, el 28,9% (n=11) de los hombres presentan niveles elevados de urea.

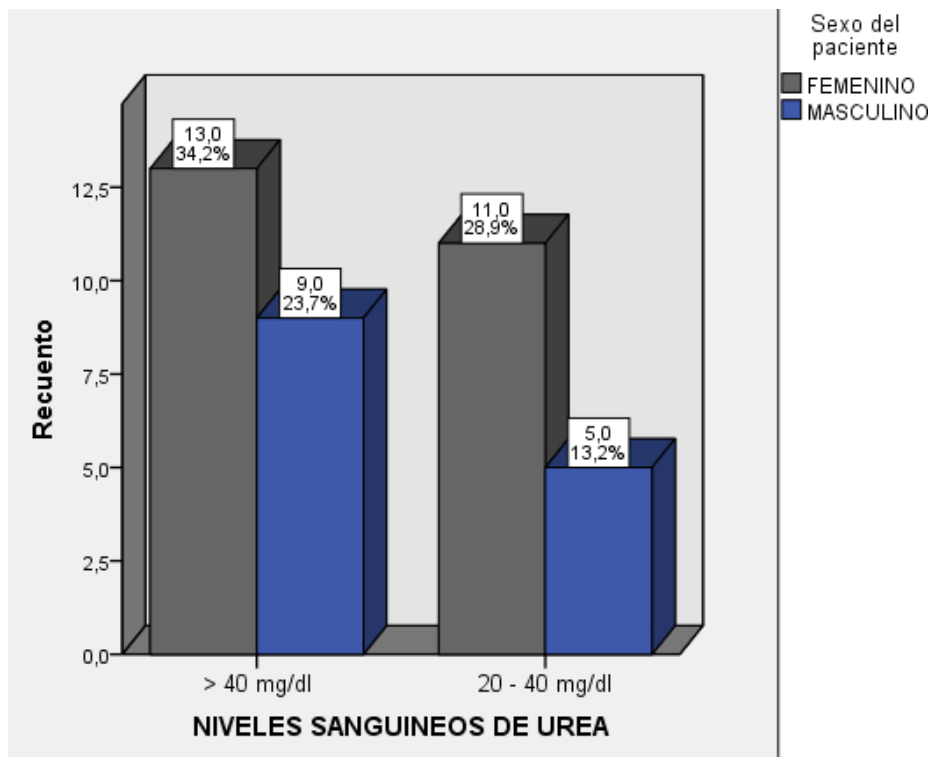


Figura 12. Distribución descriptiva de la en relación de los niveles sanguíneos de urea en relación al sexo del paciente.

10.2. Análisis estadístico analítico

La tabla 7, permite evidenciar las medidas descriptivas de los biomarcadores analizados, en el caso del biomarcador Péptido natriurético amino terminal (NT-proBNP), el rango estadístico es 659 pg/ml, lo que nos indica que la dispersión de los datos es amplia, con un límite inferior de 15 pg/ml y límite superior de 674 pg/ml, por otro lado, la media de $120,82 \pm 24,47$, nos indica que el promedio estimado de los niveles sanguíneos de NT- proBNP, no supera el valor de referencia. Sin embargo, la desviación estándar es una medida estadística que indica cuánto varían los valores individuales de la media. En este caso, una desviación estándar de 150,84 sugiere que los valores individuales de NT- proBNP dentro de la muestra tienen una dispersión de aproximadamente 150,84 en torno a la media. Por otro lado, en el caso del BNP (péptido natriurético tipo B) en una muestra de 38 pacientes, un rango estadístico de 660 indica la amplitud de la variación de los niveles de BNP en el grupo de pacientes analizados, también nos indica que hay una diferencia significativa en los niveles de este péptido entre los pacientes analizados, la media de $104,79 \pm 21,81$, nos indica que el promedio estimado de los niveles sanguíneos de BNP, que supera el valor de referencia. En este caso, la desviación estándar de 134,34 sugiere que los niveles de péptido natriurético tipo B en los 38 pacientes analizados tienen una dispersión considerable alrededor de la media.

Esto significa que ciertos pacientes pueden tener niveles significativamente más altos o más bajos de péptido natriurético tipo B en comparación con la media del grupo. La desviación estándar nos permite comprender la variabilidad de los datos y evaluar la heterogeneidad de los niveles de péptido natriurético tipo B en esta muestra específica.

Tabla 7. Análisis de distribución de las variables en estudio

Biomarcadores sanguíneos	Intervalo de referencia	Rango Estadístico	Li - Ls	Media ±ES	DE	S²
Edad (años)	21 - 100	71	21 - 92	66,95 ± 2,92	18,05	325,67
Péptido natriurético amino terminal (pg/mL)	< 125	659	15 - 674	120,82 ± 24,47	150,84	2751,78
Péptido natriurético tipo B (pg/mL)	<100	660	20 - 680	104,79±21,81	134,44	8073,58
Creatinina (mg/dL)	0,6 - 1,2	5,4	0,5 – 5,9	1,64±0,21	1,28	1,63
Urea (mg/dL)	10 – 40	160	24 - 184	55,13±5,73	35,34	1249,14
CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	Normal: ≥ 90 Leve: 45 – 89 Moderado: 30 – 44 Grave: 15 – 29	121,9	7,5 - 129	54,46 ± 5,28	32,58	1061,38

En el análisis de regresión logística binaria, se evalúa la bondad del modelo para determinar su significancia y capacidad de explicación de la variable dependiente. En este caso, se observa que el modelo es significativo, lo que significa que las variables independientes incluidas en el modelo tienen una relación estadísticamente significativa con la variable dependiente.

La bondad del modelo se puede evidenciar a través de diferentes medidas de ajuste. En este caso, se menciona que el modelo explica entre el 0,142 y el 0,172

de la variable dependiente. Esto indica que el modelo tiene un poder explicativo moderado, ya que puede explicar entre el 14,2% y el 17,2% de la variabilidad de la variable dependiente.

Además, se menciona que el modelo clasifica correctamente el 73,9% de los casos. Esto indica que el modelo tiene una capacidad aceptable para predecir correctamente el resultado de la variable dependiente en el 73,9% de los casos analizados.

En base a estos resultados, se acepta el modelo como válido. Esto significa que las variables independientes incluidas en el modelo son relevantes y tienen un impacto significativo en la variable dependiente. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la capacidad de explicación y clasificación del modelo puede variar dependiendo de las variables incluidas y otros factores relacionados con el análisis.

Tabla 8. Análisis del modelo a seguir de la regresión logística binaria

Escalón	Logaritmo de la verosimilitud -2	R² de Cox y Snell	R² de Nagelkerke
<i>1</i>	31,531	0,142	0,172

En el análisis de regresión logística binaria, se evaluó la asociación entre diferentes variables y el diagnóstico de insuficiencia cardíaca según el valor de NT-proBNP. Se obtuvo un valor de chi-cuadrado de 0.083 para la variable de elevación de la tasa de filtración glomerular, lo que indica que no existe una asociación significativa entre esta variable y el diagnóstico de insuficiencia cardíaca. Por tanto, se acepta la hipótesis nula (H_0) que indica que no hay una relación significativa entre estas variables.

Por otro lado, se obtuvo un valor de chi-cuadrado de 0.024 para la variable BNP, lo que indica que existe una asociación significativa entre esta variable y la alteración de la tasa de filtración glomerular según la ecuación CKD-EPI. Por tanto, se acepta la hipótesis alternativa (H_1) que indica que hay una relación significativa entre estas variables. Además, se encontró que los pacientes que presentan el biomarcador BNP tienen 2,467 veces más probabilidad de presentar una disminución en la tasa de filtración glomerular, lo que indica que esta variable puede ser un predictor importante para la insuficiencia renal.

Tabla 9. Análisis de regresión logística bivariada para la relación del diagnóstico de insuficiencia cardiaca según los valores del biomarcador NT- proBNP, BNP y la alteración de la tasa de filtración glomerular

Variable	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
NT-proBNP	0,178	1,209	138,122	1	0,083	1,194	0,112	12,784
BNP	-0,761	1,195	120,406	1	0,024	2,467	2,045	7,861
EDAD	0,096	0,744	56,017	1	0,037	1,101	2,256	6,727
SEXO	0,559	0,918	80,372	1	0,062	0,749	0,290	10,566
Constante	-2,690	2,642	1,036	1	0,309	0,068		

Por otro lado, se encontró que la variable edad también presenta una significancia de 0,037, lo que indica que los pacientes mayores de 60 años tienen 1,101 veces más probabilidad de padecer una insuficiencia renal. Esto indica que la edad puede ser un factor de riesgo importante para la insuficiencia renal

y debe ser considerado en la evaluación de los pacientes. Por tanto, los resultados nos brindan información valiosa sobre los factores que pueden estar asociados con la insuficiencia renal y pueden ser útiles para la identificación temprana y el manejo de esta enfermedad.

11. DISCUSION

Las enfermedades renales (ER), incluidas la glomerulonefritis aguda, la enfermedad renal crónica (ERC) a consecuencia de la diabetes mellitus, la ERC debida a hipertensión, y otras ERC, se encuentran entre las causas principales de mortalidad y carga de enfermedad en la Región de las Américas en 2019. Por ejemplo, las enfermedades renales representan la octava causa de mortalidad, la décima causa de años de vida perdidos por muerte prematura y la décima causa de años de vida ajustados por discapacidad en ambos sexos combinados, y es una de las causas con mayor tasa de crecimiento en la Región. (OPS, 2021).

La ERC se asocia con una prevalencia elevada de enfermedad cardiovascular (CV), que es una fuente importante de morbilidad y mortalidad (Pippias M et al., 2015). La prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es exagerada desde las primeras etapas de ERC (Schiffrin EL et al., 2007), y aumenta bruscamente con la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG). Es importante destacar que la enfermedad cardiovascular se asocia con una evolución acelerada hacia la ESRD en pacientes con ERC (Levin A et al., 2001). Los péptidos natriuréticos son biomarcadores de disfunción miocárdica. El péptido natriurético de tipo B (BNP) y el péptido natriurético de tipo B aminoterminal (NT-proBNP) son los dos péptidos natriuréticos principales medidos en los análisis de rutina para el diagnóstico de enfermedades cardíacas. Los pacientes con ERC generalmente tienen niveles elevados de BNP y NT-proBNP, relacionados tanto con la sobrecarga de volumen como con la carga cardiovascular y la Insuficiencia cardíaca congestiva (Vickery S et al., 2015). Evidenciando tal escenario, nos vemos en la necesidad de evaluar posibles biomarcadores sanguíneos que puedan predecir un posible daño renal cuando se ve comprometido el corazón, al ser un órgano primordial, el daño del mismo tendrá como consecuencia deterioros de otros órganos como es el caso de los riñones.

El estudio realizado comprendió de una población de 200 pacientes de los cuales solo tomamos en cuenta a 38 pacientes según los criterios de exclusión e inclusión, los cuales presentan un daño cardiaco según los valores del péptido natriurético del tipo B (BNP) y péptido natriurético tipo B aminoterminal (NT-proBNP)

En el estudio realizado, se utilizó la creatinina sérica como prueba estándar para el diagnóstico de insuficiencia renal. Además, se tuvieron en cuenta variables como la edad y el sexo del paciente para calcular la tasa de filtración glomerular utilizando la ecuación CKD-EPI. También se utilizó la urea sérica como una prueba complementaria. En cuanto a la distribución de la muestra, se observó que el 36,8% (n=14) eran hombres y el 63,2% (n=24) eran mujeres. Esto indica que había una mayor proporción de mujeres en el estudio en comparación con los hombres. En cuanto a los grupos etarios, se encontró que el grupo de pacientes menores de 40 años representaba el menor porcentaje, con un 7,9% (n=3) del total de la muestra. El segundo grupo etario, compuesto por personas de 40 a 60 años, representaba un 15,8% (n=6). Por último, el grupo de personas mayores de 60 años presentaba el mayor porcentaje, con un 76,3% (n=29) de los pacientes observados. Estos hallazgos indican que la mayoría de los pacientes en el estudio eran mayores de 60 años, lo que sugiere que la insuficiencia renal puede ser más común en este grupo de edad. Estos resultados nos brindan información sobre la distribución de la enfermedad renal crónica en relación con el sexo y el grupo etario. La mayor proporción de mujeres en el grupo de pacientes mayores de 60 años puede ser relevante para comprender la prevalencia y el manejo de la enfermedad en este grupo de población. Además, la presencia de pacientes en el grupo de 40 a 60 años en ambos sexos puede indicar la importancia de considerar esta edad como un factor de riesgo para la enfermedad renal crónica. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos resultados se basan en la muestra específica utilizada en el estudio y pueden no ser generalizables a toda la población.

Existen varios determinantes para las concentraciones de BNP y NT-proBNP. Se ha demostrado consistentemente en varios estudios que el BNP y el NT-proBNP están relacionados con el sexo, con valores más altos en las mujeres, y con la edad, con valores más altos en los individuos de mayor edad. Se cree que la relación con el sexo, está originada por diferencias en el metabolismo, mientras que la asociación con la edad podría reflejar alteraciones preclínicas estructurales y funcionales del miocardio no detectables con las técnicas actuales (Redfield MM et al., 2002)

En el análisis de regresión logística binaria, se utilizó la variable dependiente del diagnóstico de insuficiencia cardíaca en función del valor de NT-proBNP. El análisis mostró que no había una asociación significativa entre el valor de NT-proBNP y la disminución de la tasa de filtración glomerular según la ecuación CKD-EPI. Sin embargo, se encontró que la variable BNP presentaba una asociación significativa con la disminución de la tasa de filtración glomerular según la misma ecuación. Esto significa que la concentración de BNP en el plasma puede ser un mejor predictor de la disminución de la tasa de filtración glomerular que la concentración de NT-proBNP en pacientes con insuficiencia cardíaca. El estudio citado de Redfield MM et al. (2002) examinó la concentración de péptido natriurético cerebral en plasma en relación con la edad y el sexo en pacientes con insuficiencia cardíaca, pero no se menciona específicamente la relación con la tasa de filtración glomerular.

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es un síndrome complejo caracterizado por la retención de sodio y agua a través de la activación de diferentes neurohormonales, como el sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS) y el sistema nervioso simpático (SNS), y también de manera importante, el sistema periférico (NP). Varios estudios experimentales y clínicos indicaron que, la alteración del biomarcador BNP juega un papel muy importante en la fisiopatología del eje cardiorrenal en la ICC. En pacientes con ICC, los niveles plasmáticos de BNP superan los 100 pg/mL (Doust, J et al., 2006).

Debido a la vida media más larga del BNP, se ha demostrado que tiene una mayor estabilidad y ofrece una mejor comprensión de la progresión de la enfermedad desde el punto de vista del diagnóstico en comparación con el NP auricular (ANP) en términos de mejora de la función cardiovascular. (Brenner, BM et al., 1990). En el estudio realizado, se observó que los niveles plasmáticos de BNP estaban elevados en pacientes con enfermedad renal crónica. Además, se realizó un análisis de regresión logística binaria para determinar la asociación entre los niveles elevados de BNP y la disminución de la tasa de filtración glomerular, que es un indicador de insuficiencia renal.

Los resultados de este análisis mostraron que los pacientes que presentaron niveles elevados de BNP tenían 2,467 veces más probabilidades de experimentar una disminución en la tasa de filtración glomerular, lo que indica una mayor probabilidad de desarrollar insuficiencia renal.

Esto sugiere que los niveles elevados de BNP pueden ser un biomarcador útil para identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar insuficiencia renal. Es importante destacar que estos resultados se obtuvieron a través de un análisis de regresión logística binaria, que permite evaluar la asociación entre variables y calcular las probabilidades de ocurrencia de un evento, en este caso, la disminución de la tasa de filtración glomerular.

Según diversos estudios, la disminución de la actividad de neprilisina (NEP) en el riñón y la fisiopatología cardiovascular asociada pueden incrementar la posibilidad de que exista una disminución en la tasa de filtración glomerular. La NEP es una enzima que se encarga de degradar los péptidos natriuréticos, como el BNP, y su disminución puede llevar a una acumulación de estos péptidos y a una disminución en la tasa de filtración glomerular. El BNP actúa como un agente compensador en las primeras etapas de la progresión de la enfermedad al inducir natriuresis y diéresis, y reducir el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el sistema nervioso simpático (SNS). En estados de enfermedades graves como la insuficiencia cardíaca (IC) o el síndrome

cardiorrenal (CRS), el BNP endógeno se vuelve resistente y ya no puede compensar la sobrecarga de volumen en tales casos (Spanaus, KS et al., 2007). Sin embargo, el papel de apoyo de BNP para contrarrestar los efectos no deseados de RAAS y SNS activados en estas enfermedades proporciona la justificación para usar este péptido como un agente terapéutico potencial tanto para el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares como renales a consecuencia de una ICC. En resumen, el BNP puede ser útil tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y renales relacionadas con la insuficiencia cardíaca.

12. CONCLUSIONES

- ✓ En el estudio realizado, se encontró que los pacientes que presentan una elevación en los niveles del biomarcador Péptido Natriurético del tipo B (BNP), junto con una disminución en la tasa de filtración glomerular, así como niveles elevados de creatinina y urea séricas, indican la presencia de una insuficiencia cardiaca y renal.

Estos hallazgos sugieren que el BNP puede ser un indicador útil para detectar la presencia de estas dos condiciones de salud. Sin embargo, es importante tener en cuenta que antes de incluirlo como un biomarcador en el diagnóstico de insuficiencia renal, se deben realizar más estudios.

- ✓ En el estudio realizado, se evaluó la variabilidad de los niveles de Péptido Natriurético del tipo B (BNP) y Péptido Natriurético tipo B amino terminal (NT-proBNP) en relación con la alteración de la tasa de filtración glomerular en pacientes adultos. Los resultados mostraron que solo el BNP presentó una relación significativa con la disminución de la tasa de filtración glomerular. Esto significa que los niveles de BNP están asociados con la disminución de la función renal, medida a través de la tasa de filtración glomerular. Cuanto más elevados sean los niveles de BNP, mayor es la probabilidad de que la tasa de filtración glomerular esté disminuida.
- ✓ La disminución de la TFG como los biomarcadores cardiacos pueden estar influenciados por la edad y el sexo del paciente. La edad puede contribuir a la disminución de la TFG y al aumento de los biomarcadores cardiacos debido a cambios fisiológicos y funcionales en los riñones y el corazón.

13. BIBLIOGRAFIA

- Bairey Merz, C. N., Dember, L. M., & Ingelfinger, J. R. (2019). El sexo y los riñones: comprensión actual y oportunidades de investigación. *Nat Rev Nephrol*, 15, 776–783.
- Blake, W. D., Wegria, R., Keating, R. P., & Ward, H. P. (1949). Efecto del aumento de la presión venosa renal sobre la función renal. *Am J Physiol*, 157, 1–13.
- Cao, Z. P., Zhang, Y., Mi, L., Luo, X. Y., & Tian, M. H. (2016). Zhu BL La expresión del péptido natriurético tipo B después de arritmias inducidas por CaCl₂ en ratas. *Soja.J. Medicina Forense. Patol*, 37, 133–140.
- Chang, K. W., Hsu, J. C., Toomu, A., & Fox, S. (2017). Maisel AS Aplicaciones clínicas de biomarcadores en la fibrilación auricular. *Soja. J.Med*, 130, 1351–1357.
- Chen, H. H., & Burnett, J. C. (1998). Péptido natriurético tipo C: el componente endotelial del sistema de péptidos natriuréticos. *J Cardiovasc Pharmacol*, 32, S22–28.
- Cheung, B. M., & Kumana, C. R. (1998). Péptidos natriuréticos: relevancia en la enfermedad cardiovascular. *Jama*, 280, 1983–1984.
- Chopra, S., Cherian, D., Verghese, P. P., & Jacob, J. J. (2013). Physiology and clinical significance of natriuretic hormones. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(1), 83–90. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.107869>
- Cw, Y., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Drazner, J., Fonarow, M. H., Geraci, G. C., Horwich, S. A., & Januzzi, T. (2013). Guía ACCF/AHA para el manejo de la insuficiencia cardíaca: un informe de la American College of Cardiology Foundation. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Mermelada. Coronel Cardiol*, 62, e147–e239.
- Dalys, H., Murray, C. J., & Barber, R. M. (2015). Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *GBD 2013*, 386, 2145–2191.
- Damman, K., Jaarsma, T., Voors, A. A., Navis, G., Hillege, H. L., & Van Veldhuisen, D. J. (2009). Tanto el empeoramiento de la función renal dentro como fuera del hospital predicen el resultado en pacientes con insuficiencia cardíaca: resultados del estudio de coordinación que evalúa los resultados del asesoramiento y asesoramiento en insuficiencia cardíaca (COACH). *Eur J Heart Fail*.

- Damman, K., Kam Chuen, N., Macfadyen, M. J., Lip, R. J., Gaze, G. Y., Collinson, D., Hillege, P. O., Van Oeveren, H. L., Voors, W., & Van Veldhuisen, A. A. (2011). Estado del volumen y terapia diurética en la insuficiencia cardíaca sistólica y la detección de anomalías tempranas en la función renal y tubular. *J Am Coll Cardiol*, *57*, 2233–2241.
- Damman, K., Masson, S., Hillege, H. L., Maggioni, A. P., Voors, A. A., Opasich, C., Van Veldhuisen, D. J., Montagna, L., Cosmi, F., Tognoni, G., Tavazzi, L., & Latini, R. (2011). Resultado clínico del daño tubular renal en la insuficiencia cardíaca crónica. *Eur Heart J*, *32*, 2705–2712.
- Damman, K., Tang, W. H., Testani, J. M., & McMurray, J. J. (2014). Terminología y definición de cambios en la función renal en insuficiencia cardíaca. *Eur Heart J*, *35*, 3413–3416.
- Damman, Kevin, & Testani, J. M. (2015). The kidney in heart failure: an update. *European Heart Journal*, *36*(23), 1437–1444.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv010>
- De Bold, A. L., Borenstein, H. B., Veress, A. T., & Sonnenberg, H. (1981). Una respuesta natriurética rápida y potente a la inyección inyectada de extracto de miocardio auricular en ratas. *Ciencias de la vida*, *28*, 89–94.
- De Lemos, J. A., & Mcguire, D. K. (2003). Drazner MH Péptido natriurético tipo B en enfermedades cardiovasculares. *Lanceta*, 362.
- De Lemos, J. A., Mcguire, D. K., & Drazner, M. H. (2003). Esta revisión resume el conocimiento actual sobre la fisiología del BNP y proporciona datos completos sobre el potencial diagnóstico y terapéutico del BNP en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Lancet*, *362*, 316–322.
- Dupont, M., Shrestha, K., Singh, D., Awad, A., Kovach, C., Scarpino, M., Maroo, A. P., & Tang, W. H. (2012). Ausencia de lesión tubular renal significativa a pesar de la lesión renal aguda en la insuficiencia cardíaca aguda descompensada. *Eur J Heart Fail*, *14*, 597–604.
- Elkayam, U., Akhter, M. W., Singh, H., Khan, S., & Usman, A. (2004). Comparación de los efectos sobre la presión de llenado del ventrículo izquierdo de la nesiritida inyectada y la nitroglicerina en dosis altas en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada. *Soja. J. Cardiol*, *93*, 237–240.
- Espiner, E. A., Richards, A. M., Yandle, T. G., & Nicholls, M. G. (1995). Hormonas natriuréticas. *Endocrinol Metab Clin North Am*, *24*, 481–509.
- Foreman, K. J., Márquez, N., & Dolgert, A. (2018). Pronóstico de la esperanza de vida, los años de vida perdidos y la mortalidad por todas las causas y por causas específicas para 250 causas de muerte: escenarios de referencia y alternativos para 2016-40 para 195 países y territorios. *Lanceta*, *392*, 2052–2090.

- Forouzanfar, M. H., Afshin, A., Alexander, L. T., Anderson, H. R., Bhutta, Z. A., Biryukov, S., Brauer, M., Burnett, R., Cercy, K., Charlson, F. J., Cohen, A. J., Dandona, L., Estep, K., Ferrari, A. J., Frostad, J. J., Fullman, N., Gething, P. W., Godwin, W. W., Griswold, M., ... Murray, C. J. L. (2016). Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388(10053), 1659–1724. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31679-8)
- Forssmann, W. G., Richter, R., & Meyer, M. (1998). el corazón endocrino y los péptidos natriuréticos: histoquímica, biología celular y aspectos funcionales del sistema de urodilantina renal. *Histochem Cell Biol*, 110, 335–357.
- Frenk, J., Frejka, T., & Bobadilla, J. L. (1991). La transición epidemiológica en América Latina. *Bol Oficina Sanit Panam*, 111(6), 485–496.
- GBD Causas de muerte Colaboradores Global, regional y nacional mortalidad específica por edad y sexo para 264 causas de muerte, 1980-2016: un análisis sistemático para el Estudio de carga global de enfermedad 2016. (2016). *Lancet*, 390, 1151–1210.
- GBD Mortality Causes of Death Collaborators Mortalidad global, regional y nacional específica por edad y sexo por todas las causas y por causas específicas para 240 causas de muerte, 1990-2013: un análisis sistemático para el Global Burden of Disease Study 2013. (2013). *Lancet*, 385, 117–171.
- George, L. K., Koshy, S. K. G., Molnar, M. Z., Thomas, F., Lu, J. L., Kalantar-Zadeh, K., & Kovesdy, C. P. (2017). Heart failure increases the risk of adverse renal outcomes in patients with normal kidney function. *Circulation. Heart Failure*, 10(8). <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003825>
- Gottlieb, S. S., Abraham, W., Butler, J., Forman, D. E., Loh, E., Massie, B. M., Connor, O., Rich, C. M., Stevenson, M. W., Young, L. W., & Krumholz, J. (2002). La importancia pronóstica de las diferentes definiciones de empeoramiento de la función renal en la insuficiencia cardíaca congestiva . falla de la tarjeta. *J*, 8, 136–141.
- Grantham, J. A., Borgeson, D. D., & Burnett, J. C. (1997). BNP: funciones fisiopatológicas y terapéuticas potenciales en la insuficiencia cardíaca congestiva aguda. *Soja. J. Physiol*, 272, R1077–R1083.
- Grewal, J., Mckelvie, R., Lonn, E., Tait, P., Carlsson, J., Gianni, M., Jarnert, C., & Persson, H. (2008). BNP y NT-proBNP predicen la gravedad ecocardiográfica de la disfunción diastólica. *EUR. J. Fallo corazón*, 10, 252–259.
- Haase, M., Bellomo, R., Devarajan, P., Schlattmann, P., & Haase-Fielitz, A. (2009). Precisión de la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) en el diagnóstico y pronóstico de la lesión renal aguda: revisión sistemática y metanálisis. *Am J Kidney Dis*, 54, 1012–1024.

- Hama, N., Itoh, H., Shirakami, G., Nakagawa, O., Suga, S., Ogawa, Y., Masuda, I., Nakanishi, K., Yoshimasa, T., & Hashimoto, Y. (1995). Inducción ventricular rápida de la expresión del gen del péptido natriurético cerebral en el infarto agudo de miocardio experimental. *circulación. circulación*, 92, 1558–1564.
- Hama, N., Itoh, H., Shirakami, G., Suga, S., Komatsu, Y., & Yoshimasa, T. (1994). Detección de péptido natriurético tipo C en la circulación humana y marcado aumento del nivel de CNP en plasma en pacientes con shock séptico. *Biochem Biophys Res Commun*, 198, 1177–1182.
- Hecking, M., Bieber, B. A., & Ethier, J. (2014). Diferencias específicas por sexo en la prevalencia y las prácticas de hemodiálisis y la tasa de mortalidad de hombre a mujer: el Estudio de patrones de práctica y resultados de diálisis (DOPPS). *PLoS Med*.
- Jager, K. J., Kovesdy, C., & Langham, R. (2022). Un solo número para la promoción y la comunicación: en todo el mundo, más de 850 millones de personas tienen enfermedades renales. *Riñón Int*, 96, 1048–1050.
- Januzzi, J. L., Van Kimmenade, R., Lainchbury, J., Bayes-Genis, A., Ordonez-Llanos, J., Santalo-Bel, M., Pinto, Y. M., & Richards, M. (2006). Pruebas de NT-proBNP para diagnóstico y pronóstico a corto plazo en insuficiencia cardíaca aguda desestabilizada: un análisis conjunto internacional de 1256 pacientes: el estudio de colaboración internacional de NT-proBNP. *EUR. Corazón J*, 27, 330–337.
- Kerkela, R., Ulvila, J., & Magga, J. (2015). Péptidos natriuréticos en la regulación de la fisiología cardiovascular y los eventos metabólicos. *Mermelada. Asociación del corazón*, 4.
- Khanam, S. S., Son, J. W., Lee, J. W., Youn, Y. J., Yoon, J., Lee, S. H., Kim, J. Y., Ahn, S. G., Ahn, M. S., & Yoo, B. S. (2017). Valor pronóstico del BNP de seguimiento a corto plazo en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca. *BMC Cardiovasc. Desorden*, 17.
- La carga de enfermedades renales en la Región de las Américas, 2000-2019. (2000). Organización Panamericana de la Salud.
- Levey, A., Stevens, L., Schmid, C., Zhang, Y., Castro, A. F., Holo, Jw Eggers, P., Van Lente, F., & Greene, T. (2009). Una nueva fórmula para estimar la tasa de filtración glomerular. *Ana. interno Medicina*, 150, 604–612.
- Levin, A., Djurdjev, O., Barrett, B., Burgess, E., & Ethier, C. E. (2001). Enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica: llegando al meollo del asunto. *Am J Kidney Dis*, 38.
- Levin, E. R., Gardner, D. G., & Samson, W. K. (1998). Péptidos natriuréticos. *N Engl J Med*, 339, 321–328.
- Liao Y W Liao Y J Liu Y G Xu Y, R. (2011). title= Evaluación de la ecuación CKD-EPI para estimar la tasa de filtración glomerular en adultos de una población china con CKD. *revista = {Journal of International Medical Research}*, 39, 2273–2280.

- Loffler, A. I., Cappola, T. P., Fang, J., Hetzel, S. J., Kadlec, A., Astor, B., & Sweitzer, N. K. (2015). Efecto de la función renal en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca crónica. *Soy J Cardiol*, 115, 62–68.
- Lowe, D. G., Klisak, I., Sparkles, R. S., Mohandas, T., & Goeddel, D. V. (1990). Distribución cromosómica de los miembros de la familia del receptor del péptido natriurético humano/guanilil ciclasa. *genómica*, 8, 304–312.
- Maack, T., Okolicany, J., Koh, G. Y., & Price, D. A. (1993). Propiedades funcionales de los receptores del factor natriurético auricular. *Semin Nephrol*, 13, 50–60.
- Maalouf, R., & Bailey, S. (2016). Una revisión sobre el control del péptido natriurético tipo B: ensayos y biosensores. *Fallo del corazón. Rev*, 21, 567–578.
- Manzur, F., Villarreal, T., & Moneriz, C. (2013). Inhibición dual de la neprilisina y el receptor de angiotensina II: nueva estrategia prometedora en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. *Revista colombiana de cardiología*, 20(6), 386–393. [https://doi.org/10.1016/s0120-5633\(13\)70090-1](https://doi.org/10.1016/s0120-5633(13)70090-1)
- Masson, S., Latini, R., Milani, V., Moretti, L., Rossi, M. G., Carbonieri, E., Frisinghelli, A., Minneci, C., Valisi, M., Maggioni, A. P., Marchioli, R., Tognoni, G., & Tavazzi, L. (2010). Prevalencia y valor pronóstico de la excreción urinaria elevada de albúmina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica: datos del ensayo GISSI-Heart Failure. *Circo Corazón Falla*, 3, 65–72.
- Mathisen, P., Hall, C., & Simonsen, S. (1993). Estudio comparativo de los péptidos auriculares ANF (1-98) y ANF (99-126) como marcadores de diagnóstico de distensión auricular en pacientes con enfermedad cardíaca. *Scand J Clin Lab Invest*, 53, 41–49.
- Mccullough, P. A., Kellum, J. A., Haase, M., Muller, C., Damman, K., Murray, P. T., Cruz, D., House, A. A., Schmidt-Ott, K. M., Vescovo, G., Bagshaw, S. M., Hoste, E. A., Briguori, C., Braam, B., Chawla, L. S., Costanzo, M. R., Tumlin, J. A., Herzog, C. A., Mehta, R. L., ... Ronco, C. (2014). Grupo de consenso de la Iniciativa de calidad de diálisis aguda (ADQI). Fisiopatología de los síndromes cardiorrenales: resumen ejecutivo de la Undécima. *Sangre Purif*.
- Mills, K. T., Xu, Y., & Zhang, W. (2010). Un análisis sistemático de los datos basados en la población mundial sobre la carga global de la enfermedad renal crónica en 2010. *Kidney Int*, 88, 950–957.
- Minamino, N., Makino, Y., Tateyama, H., Kangawa, K., & Matsuo, H. (1991). Caracterización del péptido natriurético de tipo C humano inmunorreactivo en el cerebro y el corazón. *Biochem Biophys Res Commun*, 179, 535–542.
- Ministerio de salud y deportes Bolivia Enfermedad renal crónica en los países andinos. (s/f).

- Nakagawa, O., Ogawa, Y., Itoh, H., Suga, S., Komatsu, Y., Kishimoto, I., Nishino, K., Yoshimasa, T., & Nakao, K. (1995). Activación transcripcional rápida y rotación temprana de ARNm del péptido natriurético cerebral en cardiocito hipertrofiado. Evidencia del péptido natriurético cerebral como una hormona cardíaca de “emergencia” contra la sobrecarga ventricular. *J. Clin. Invest.*, 96, 1280–1287.
- Ogawa, Y., Itoh, H., & Nakao, K. (1995). Biología molecular y bioquímica de la familia de péptidos natriuréticos. *Clin Exp pharmacol Physiol*, 22, 49–53.
- Pagan, E., Chatenoud, L., Rodriguez, T., Bosetti, C., Levi, F., Malvezzi, M., La Vecchia, C., Negri, E., & Bertuccio, P. (2017). Comparison of trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in north and south America: 1980 to 2013. *The American Journal of Cardiology*, 119(6), 862–871. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.11.040>
- Pan American Health Organization. Health in the Americas: 2012 Edition. Regional Outlook and Country Profiles. (2012). PAHO.
- Pippias, M., Stel, V. S., Diez, A., Afentakis, J. M., Herrero-Calvo, N., & Arias, J. A. (2015). Terapia de reemplazo renal en Europa: un resumen del Informe anual del registro ERA-EDTA de 2012. *Clin Kidney J*, 8(3).
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., Falk, V., Gonzalez-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., & Jankowska, E. A. (2016). Directrices de la ESC de 2016 para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica: Grupo de trabajo para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Desarrollado con la contribución especial de la Heart Failure Association (HFA) de la ESC. *EUR. J. Fallo corazón*, 18, 891–975.
- Radwan, H., Selem, A., & Ghazal, K. (2015). Responder a: N-terminal propéptido natriurético cerebral en la enfermedad de las arterias coronarias. *J. Arabia. Asociación del corazón*, 27.
- Randhawa, M. S., Dhillon, A. S., Taylor, H. C., Sun, Z., & Desai, M. Y. (2014). Utilidad diagnóstica de biomarcadores cardíacos para diferenciar la miocardiopatía de Takotsubo del infarto agudo de miocardio. *Tarjeta J. Fallar*, 20, 2–8.
- Rhee, C. M., & Kovesdy, C. P. (2015). Kovesdy CP Epidemiología: enfoque en las muertes por ERC: aumento de la mortalidad en todo el mundo. *Nat Rev Nephrol*, 11, 199–200.
- Rodriguez, G., Spada, R. M., Pooya, R., Jeannesson, S., Moreno Garcia, E., Anello, M. A., Bosco, G., Elia, P., Romano, M., & Alberto, A. (2013). La homocisteína predice un aumento de NT-pro-BNP a través de una oxidación de ácidos grasos alterada. *En t. J. Cardiol*, 167, 768–775.

- RT Una comparación entre la cistatina C, la creatinina plasmática y la fórmula de Cockcroft y Gault para la estimación de la tasa de filtración glomerular. (2003). *nefrol Marcar. Trasplante*, 18, 2024–2031.
- Schiffrin, E. L., Lipman, M. L., & Mann, J. F. (2007). Enfermedad renal crónica: efectos sobre el sistema cardiovascular. *Circulación*, 116, 85–97.
- Schweitz, H., Vigne, P., Moinier, D., Frelin, C., & Lazdunski, M. (1992). Un nuevo miembro de la familia de péptidos natriuréticos está presente en el veneno de la mamba verde (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem*, 267, 13928–13932.
- Sheerin, N. J., Newton, P. J., Macdonald, P. S., Leung, D. Y., Sibbritt, D., Spicer, S. T., Johnson, K., Krum, H., & Davidson, P. M. (2014). Empeoramiento de la función renal en la insuficiencia cardíaca: la necesidad de una definición de consenso. *Int J Cardiol*, 174, 484–491.
- Shlipak, M. G., & Massie, B. M. (2004). El reto clínico del síndrome cardiorenal. *Circulación*, 110, 1514–1517.
- Srisawasdi, P. (s/f). PhD y otros , The Effect of Renal Dysfunction on BNP, NT-proBNP, and Their Ratio. *American Journal of Clinical Pathology*, 133(1), 14–23.
- Sud, M., Pintilie, M., Levey, A., & Naimark, D. M. (2015). ESRD y muerte después de insuficiencia cardíaca en CKD. *J Am Soc Nephrol*, 26, 715–722.
- Sudoh, T., Kangawa, K., Minamino, N., & Matsuo, H. (1988). Un nuevo péptido natriurético en el cerebro porcino. *Naturaleza*, 332, 78–81.
- Sudoh, T., Maekawa, K., Kojima, M., Minamino, N., Kangawa, K., & Matsuo, H. (1989). Clonación y análisis de secuencias de ADNc que codifica un precursor del péptido natriurético cerebral humano. *Biochem Biophys Res Commun*, 159, 1427–1434.
- Suga, S., Nakao, K., Hosoda, K., Mukoyama, M., Ogawa, Y., & Shirakami, G. (1992). Selectividad del receptor de la familia de péptidos natriuréticos, péptido natriurético auricular, péptido natriurético cerebral y péptido natriurético tipo C. *C. Endocrinología*, 130, 229–339.
- Takami Y Corio T Iwashima, Y. (2004). Valor diagnóstico y pronóstico del péptido natriurético cerebral plasmático en la IRC no dependiente de diálisis. *Soy J enfermedad renal*, 44, 420–428.
- Tapanainen, J. M., Lindgren, K. S., Makikallio, T. H., Vuolteenaho, O., & Leppaluoto, J. (2004). Huikuri HV Péptidos natriuréticos como predictores de muerte cardíaca súbita y no súbita después de un infarto agudo de miocardio en la era del bloqueo beta. *Mermelada. Coronel Cardiol*, 43, 757–763.

- Tesic, M., Seferovic, J., Trifunovic, D., Djordjevic-Dikic, A., Giga, V., Jovanovic, I., Petrovic, O., Marinkovic, J., Stankovic, S., & Stepanovic, J. (2017). El péptido natriurético cerebral N-terminal está relacionado con la reserva de velocidad del flujo coronario y la disfunción diastólica en pacientes con miocardiopatía hipertrofica asimétrica. *J. Cardiol*, 70, 323–328.
- Testani, J. M., Brisco, M. A., Chen, J., Mccauley, B. D., Parikh, C. R., & Tang, W. H. (2013). Momento de la hemoconcentración durante el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada y la supervivencia posterior: importancia de la descongestión sostenida. *J Am Coll Cardiol*, 62, 516–524.
- Vickery, S., Price, C. P., John, R. I., Abbas, N. A., Webb, M. C., & Kempson, M. E. (2005). Péptido natriurético tipo B (BNP) y proBNP amino-terminal en pacientes con ERC: relación con la función renal y la hipertrofia ventricular izquierda. *Am J Kidney Dis*, 46.
- Volpe, M., Rubattu, S., & Burnett, J. (2014). Péptidos natriuréticos en enfermedades cardiovasculares: uso actual y perspectivas. *EUR. Corazón J*, 35, 419–425.
- Weber, M., & Hamm, C. (2006). Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart (British Cardiac Society)*, 92(6), 843–849. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.071233>
- Yandle, T. G. (1994). Bioquímica de los péptidos natriuréticos. *J Intern Med*, 235, 561–576.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J., Lisheng, L., & INTERHEART Study Investigators. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364(9438), 937–952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)

ANEXOS

Anexo 1. AUTORIZACION DE REALIZACION DE LA INVESTIGACION EN EL LABORATORIO CLINICO LABCLINICS.S.R.L

La Paz, OCTUBRE de 2022

Dra. Heydi Garcia Salgueiro


**COORDINADORA DE LA MAESTRIA EN BIOQUIMICA CLINICA Y GERENCIA DE
SERVICIOS EN LABORATORIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS
FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS - UMSA**

Presente.-

Mediante la presente me dirijo a su distinguida persona para dejar constancia de que profesionales Bioquímicos, están realizando diversas investigaciones científicas para la realización de sus tesis para optar el grado DE MASTER EN BIOQUIMICA CLINICA Y GERENCIA EN SERVICIOS DE LABORATORIO de las diferentes versiones.

Mi persona autoriza el uso de los datos necesarios para dichas investigaciones científicas, con el fin generar nuevos conocimientos en el área de Bioquímica Clínica.

Agradeciendo por su gentil colaboración, me despido de Ud. enviándole mis saludos cordiales.


DRA. Esp. ELMA ROSSEL
GERENTE GENERAL DE LABCLINICS. S.R.L

Anexo 2. PROCEDIMIENTOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LOS BIOMARCADORES EN ESTUDIO

A. MATERIALES, METODOS Y PROCEDIMIENTOS A SER EMPLEADOS TOMA DE MUESTRA SANGUINEA (Método al Vacío)

- Materiales
 - ✓ Tubos de colección con activador de la coagulación /gel separador
 - ✓ Ligadura
 - ✓ Algodones
 - ✓ Alcohol antiséptico (75 %)
 - ✓ Aguja (21G)
 - ✓ Adaptador para tubos al vacío
 - ✓ Gradilla
- Procedimiento
 - ✓ Desinfectar el lugar de punción con alcohol de 75 %. Una vez desinfectada la zona de punción no se debe palpar nuevamente la vena.
 - ✓ Aplicar el compresor venoso mientras canalizamos la vena. Retirlo en el momento que la sangre comienza a fluir en el primer tubo en caso de extracción al vacío, pues se debe evitar la estasis venosa.
 - ✓ Durante la punción, el porta tubos (Vacío) debe estar colocado en un ángulo aproximado de 15° con respecto al brazo.
 - ✓ Asegurarse de que el sistema de vacío ha recogido el volumen de sangre adecuado. Una exacta proporción de sangre y anticoagulante es fundamental en el proceso analítico
 - ✓ Homogeneizar los tubos varias veces por inversión. Esencial para asegurar una perfecta mezcla de la sangre con activador de la coagulación
 - ✓ Mientras se retira la aguja se aplicará una gasa, haciendo presión, sobre la zona de punción.



Figura 13. Toma de muestra sanguínea por el método al vacío que permite disminuir los errores en la fase pre analítica.

Las muestras sanguíneas serán codificadas y centrifugadas a 2500 RPM durante 15 minutos para obtener suero.



Figura 14. Centrifuga con rotor de ángulo fijo.

- Materiales para la cuantificación sérica
 - ✓ Gradilla
 - ✓ Tubos eppendorf
 - ✓ Tubos de lectura
 - ✓ Micro pipetas (p 1000, p 1000 y p 10)
 - ✓ Tips para el volumen requerido
 - ✓ Reactivo para la cuantificación
 - ✓ Vortex
 - ✓ Centrifuga (rotor fijo)

- Determinación de Creatinina y Urea sérico



Figura 15. Equipo Abott ARCHITECT c 4000. Para Bioquímica Clínica

El analizador de bioquímica clínica ARCHITECT c 4000 ofrece resultados de pruebas de una alta calidad y con un tiempo de respuesta inmediato. ARCHITECT c 4000 mejora la productividad del laboratorio y proporciona resultados clínicos de total confianza a sus usuarios.

El rendimiento máximo de ARCHITECT c 4000 es de hasta 800 pruebas por hora. ARCHITECT c 4000 tiene una capacidad de carga de 100 muestras con 35 posiciones de prioridad.

- Determinación de Péptido Natriurético Auricular tipo B (BNP) y Péptido Natriurético amino terminal NT-proBNP



Figura 16. El analizador Automatizado Abott i- STAT. Para determinar la BNP

El análisis i-STAT BNP es un análisis de diagnóstico in vitro para la medición cuantitativa del péptido natriurético tipo B (BNP) en muestras de sangre total o plasma mediante ácido etilendiaminotetraacético o EDTA como anticoagulante. La medición de BNP se puede utilizar como ayuda en el diagnóstico y en la evaluación de la insuficiencia cardiaca congestiva.

