

## Mortalidad relacionada con niveles séricos de troponina y péptido natriurético cerebral (BNP) en pacientes con insuficiencia renal crónica

- Dr. José Guanotásig, Emergenciólogo, Servicio de Emergencias, HCAM
- Dr. Hugo Romo, Intensivista, Servicio de Emergencias, HCAM
- Dra. Mayra Castro, Emergencióloga, Servicio de Emergencias, HCAM
- Dra. Paulina Arellano, Radióloga, HEG

### Resumen

**Introducción:** Las troponinas y el péptido natriurético cerebral son biomarcadores asociados a lesión miocárdica e insuficiencia cardíaca, respectivamente. Sus niveles séricos se modifican en relación inversa a la tasa del filtrado glomerular. Varias publicaciones evalúan su valor predictivo de mortalidad tanto en la población general como en pacientes con insuficiencia renal.

**Materiales y Métodos:** Estudio prospectivo que incluyó 98 pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento dialítico. El objetivo fue establecer el punto de corte de las concentraciones séricas de troponina y péptido natriurético en falla renal. Pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca fueron excluidos del estudio. Se realizó análisis bivariado, multivariado con regresión logística y aplicación de curvas ROC. Un valor  $p < 0.05$  fue aceptado como significativo.

**Resultados:** El promedio de edad de los pacientes fue  $50.7 \pm 27.2$  años; rango 20-87 años. El promedio de la troponina sérica I (TnI us) fue  $59 \pm 64.9$  ng/mL y del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP)  $507.3 \pm 633.2$  pg/mL. En el modelo de regresión logística troponina y edad fueron las únicas variables que alcanzaron significancia como predictores de mortalidad ( $p < 0.01$ ). Las curvas ROC permitieron establecer los puntos de corte de los biomarcadores asociados a mortalidad.

**Discusión:** La edad y el nivel sérico de troponina parecen útiles predictores de mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica.

**Palabras claves:** Troponina, péptido natriurético encefálico, Insuficiencia Renal Crónica, Infarto del Miocardio.

### Abstract

**Introduction:** Troponins and brain natriuretic peptide are specific biomarkers linked to myocardial injury and heart failure. Biomarkers blood levels are inversely related to glomerular filtration rate. Previous publications have assessed their predictive role to mortality in renal failure patients.

**Materials and Methods:** Prospective study that followed 98 patients with chronic kidney disease on dialysis treatment during four years. The main goal was establishing blood levels of both biomarkers in renal failure. Patients with a past history of ischemic heart disease and heart failure were excluded. Bivariate, multivariate analysis and ROC curves were applied. A  $p$ -value  $< 0.05$  was accepted as significant.

**Results:** Patients' mean age was  $50.7 \pm 27.2$  years-old; range 20-87 y.o. Mean serum troponins I (TnI-us) blood level was  $59 \pm 64.9$  ng/mL and brain natriuretic peptide  $507.3 \pm 633.3$  pg/mL. In the logistic regression model, troponin and age were significant predictors of mortality ( $p < 0.01$ ). ROC curves let us to obtain cut-off biomarker levels.

**Discussion:** Age and troponin blood levels seemed to be useful indicators to predict mortality in our chronic renal failure patients.

**Key words:** Troponin, Natriuretic Peptide, Brain, Renal Insufficiency, Chronic, Myocardial Infarction.

## Introducción

Los biomarcadores son utilizados en medicina en una variedad de situaciones, que definen el diagnóstico, así como el pronóstico de diversas patologías.<sup>1,2</sup> La troponina es el marcador bioquímico más utilizado para el diagnóstico precoz del síndrome coronario agudo y permite determinar la necrosis del tejido cardíaco.<sup>3</sup> El complejo de troponinas (Tn) es un complejo proteico formado por tres isoformas: TnI, TnT y TnC; las dos primeras son específicas del músculo cardíaco, en tanto que la última es parte del músculo estriado. Son secretadas al plasma siendo posible su identificación por múltiples métodos inmunoquímicos.<sup>4</sup>

Basados en la Tercera Definición Universal del infarto del Miocardio se plantea el rol fundamental que cumple la troponina en el diagnóstico oportuno, considerando a este biomarcador como uno de los criterios esenciales, debido a su alta sensibilidad y especificidad. Además, puede ser detectado en suero dentro de las dos a tres primeras horas del inicio del evento isquémico.<sup>5</sup>

Otras causas que elevan estos biomarcadores son las siguientes: falla renal, falla cardíaca, bradi o taquiarritmias, procedimientos quirúrgicos mayores no cardíacos y procedimientos cardíacos.<sup>6</sup> En los pacientes que presentan insuficiencia renal, los biomarcadores pueden sufrir tales alteraciones en las concentraciones plasmáticas<sup>6</sup>, que el diagnóstico de infarto agudo de miocardio se vuelve un desafío.

Otros biomarcadores cardíacos incluyen al péptido natriurético cerebral, la fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral o NT-proBNP; por sus siglas en inglés, así como la troponina T e I15-16-17, que han demostrado ser marcadores pronósticos de mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica.<sup>8-9-10-11</sup>

En el caso de la troponina T, las concentraciones plasmáticas superiores a 0,01 ng/ml son determinantes para el diagnóstico de síndrome coronario agudo, con la ventaja de que su valoración se realiza a través de un único ensayo bioquímico.<sup>12</sup>

No sucede lo mismo con la troponina I, la cual tiene variaciones significativas dependiendo del método y del laboratorio en el cual se procese. Por ejemplo, en el DPC Immulite: 0, 40 ng/ml, Abbot AxSYM: 0, 30 ng/ml, Bayer ACS: Centaur: 0,15ng/ml, Ortho Vitros: 0, 10 ng/ml, Bayer ACS: 180: 0,07ng/ml, Roche Elecsys, third generation: 0.01ng/ml.<sup>13</sup>

Por otro lado, los valores normales de corte para el péptido natriurético cerebral o BNP, habitualmente medidos para la detección de la insuficiencia cardíaca<sup>14</sup> son <400 pg/mL, por lo que se han estandarizado independientemente del método que se utilice. En el país no se realizaron estudios que demuestren los valores de troponinas o péptido natriurético cerebral (BNP) en pacientes con falla renal en estadios terminales, sin patología isquémica ni se ha evaluado el valor pronóstico de estos biomarcadores con mortalidad. El objetivo del estudio fue definir los puntos de corte de los biomarcadores en estos pacientes y reevaluar su utilidad como predictores de mortalidad.

## Materiales y métodos

### Población

La población del estudio fue de 98 pacientes sometidos a hemodiálisis en el Hospital Carlos Andrade Marín y en centros de diálisis de convenio que prestan servicios de hemodiálisis a los afiliados en la provincia de Pichincha. Todos los pacientes aceptaron formar parte del estudio y suscribieron el consentimiento informado correspondiente.

A todos los pacientes se les realizó electrocardiogramas (Electrocardiógrafo Schiller AT2) y ecocardiogramas (Samsung Madison SonoAce X6), para descartar patología cardíaca subyacente. Cardiólogos expertos en ecocardiografía y electrocardiografía revisaron los exámenes y consignaron sus informes en la historia clínica informática de los pacientes, en el sistema AS 400- IBM del Hospital Carlos Andrade Marín. Al cabo de cuatro años de seguimiento revisamos los registros de mortalidad de los pacientes estudiados.

### Criterios de inclusión

Pacientes con insuficiencia renal crónica estadio V, clasificación determinada por la National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) 2012 en el programa de hemodiálisis, que no tengan antecedentes de cardiopatía isquémica y sean mayores de 18 años.

### Criterios de exclusión

Pacientes con signos electrocardiográficos de isquemia miocárdica reciente o antigua, portadores de valvulopatías, pericarditis o insuficiencia cardíaca. Antecedentes de cateterismo cardíaco o cirugía cardíaca recientes.

### Marcadores bioquímicos

De enero a diciembre 2013 se obtuvo muestras de sangre de 98 pacientes con falla renal crónica estadio V, según la National Kidney Foundation. La toma se hizo en tubos vacutainer BD, inmediatamente antes de la sesión de hemodiálisis. Las muestras fueron enviadas al laboratorio para medir los niveles séricos de troponina I ultrasensible (TnI-us) y péptido natriurético cerebral (NT-proBNP). Las concentraciones de (TnI us) troponina ultrasensible fueron medidas con el analizador electroquimioluminiscente Cobas e 411 (Roche). Valores inferiores a 14 ng/L se interpretaron como probabilidad baja de infarto agudo de miocardio (IAM); de 14 a 50 ng/L como probabilidad intermedia; valores superiores a 50 ng/L, diagnóstico altamente probable de IAM. El péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) fue medido con el espectrofotómetro Architect i2000 de Abbot. Interpretación: concentraciones menores a 300 pg/ml: baja probabilidad de insuficiencia cardíaca; de 300 a 1800 pg/ml: probable insuficiencia cardíaca; superiores a 1800 pg/ml: alta probabilidad de insuficiencia cardíaca.

## Análisis estadístico

Estudio prospectivo con análisis bivariado y multivariado. Las variables cuantitativas se representaron con medidas de tendencia central y de dispersión y las no paramétricas, con la mediana y el rango intercuartílico. Se aplicó el análisis de curvas ROC (Receiver operating characteristic curve) y se obtuvo los puntos de corte de troponina y NT-proBNP. Luego se empleó los paquetes estadísticos R, v 3.4.2; MedCalc v 17.9.7 y StatsDirect. Un valor  $p < 0,05$  fue aceptado como significativo.

## Resultados

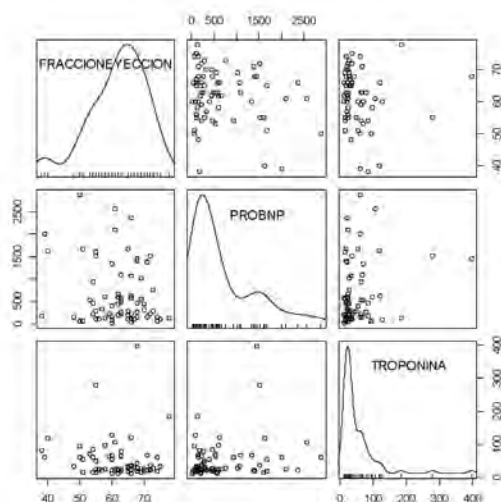
En la muestra hubo 42 mujeres y 56 varones; la edad promedio (DE) fue 50,7 ( $\pm 17,2$ ) años, con un rango de 20 a 87 años. La tabla 1 contiene la descripción de las variables medidas en sangre: troponina I (TnI) y NT-proBNP, así como las obtenidas mediante ecocardiografía: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE) y presión de la arteria pulmonar (PAP).

**Tabla 1.** Variables medidas en los pacientes con insuficiencia renal (N=98)

| Variables      | Edad (años) | T. en diálisis (meses) | TnI-us (ng/ml) | BNP (pg/ml) | FE* (%) | PAP** (mmHg) |
|----------------|-------------|------------------------|----------------|-------------|---------|--------------|
| Media          | 50,7        | 41                     | 59,0           | 621,2       | 61,7    | 36,8         |
| Mediana        | 52,5        | 36                     | 33,3           | 329,0       | 63,0    | 35,0         |
| Desv. estándar | 17,2        | 43                     | 64,9           | 648,8       | 8,8     | 12,8         |
| P0.25          | 36,0        | 12                     | 22,4           | 166,8       | 56      | 28           |
| P0.75          | 64,0        | 60                     | 69,9           | 821,8       | 68      | 42           |

\* FE: fracción de eyección. \*\* PAP: presión de la arteria pulmonar.

La distribución de los biomarcadores no fue normal sino sesgada a la derecha, por lo que para su descripción utilizamos percentiles y pruebas no paramétricas cuando realizamos comparaciones. **Figura 1.**



**Figura 1.** Descripción de los biomarcadores y la FE.

Pese a que la muestra excluía pacientes con cardiopatía, la ecocardiografía identificó lesiones que habían sido inadvertidas por médicos y pacientes en el 53% de la muestra. **Tabla 2.**

**Tabla 2.** Hallazgos ecocardiográficos

| Normal                | 42 | 47% |
|-----------------------|----|-----|
| Disfunción sist/diast | 25 | 28% |
| Hipertrofia           | 14 | 16% |
| Otros                 | 8  | 9%  |
| Total                 | 89 |     |

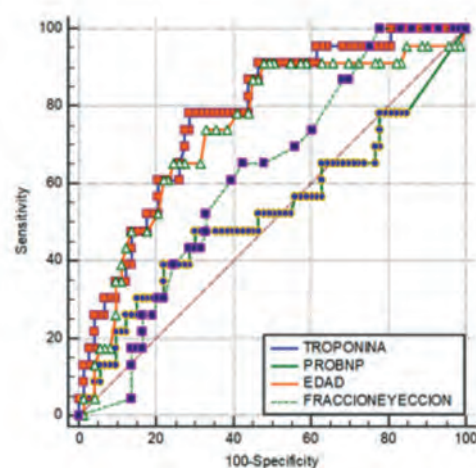
Luego de realizar análisis bivariado, las variables más significativas fueron incluidas en un modelo multivariado de regresión logística. Teniendo a mortalidad como variable dependiente, cada uno de los predictores estudiados (NT-proBNP, Troponina, FE, PAP, Edad) ingresaron paso a paso (stepwise) hasta obtener el modelo más adecuado. El modelo final incluyó uno de los biomarcadores (Troponina) y a la edad pero excluyó a las demás variables. **Tabla 3**

Al emplear el análisis de las curvas ROC con las muestras de sangre de los pacientes con insuficiencia renal crónica se obtuvo los puntos de corte más óptimos para predecir mortalidad en los cuatro años de seguimiento. **Figura 2. Tabla 3.**

**Tabla 3.** Resultados de la Regresión Logística

|           |            |           |            | OR   | CI 95%    |
|-----------|------------|-----------|------------|------|-----------|
| Intercept | b0 = -5,16 | z = -4,26 | P < 0,0001 |      |           |
| Edad      | b1 = 0,06  | z = 3,05  | P = 0,002  | 1,06 | 1,02 1,09 |
| Troponina | b2 = 0,011 | z = 2,95  | P = 0,003  | 1,01 | 1,0 1,02  |

$\text{logit } Y = -5,16 + 0,057 * \text{EDAD} + 0,011 * \text{TROPONINA}$



**Figura 2.** Curvas ROC de las variables del estudio

**Tabla 3.** Variables predictoras de mortalidad en pacientes con IRC, HCAM 2015-2017 (N=98)

| Variables (IC-95%) | Troponina           | NT-pro BNP          | Edad                | FE*                 | PAP**               |
|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| †AUC               | 0,77<br>(0,69-0,86) | 0,52<br>(0,40-0,64) | 0,74<br>(0,65-0,84) | 0,39<br>(0,29-0,49) | 0,68<br>(0,580,77)  |
| Punto de corte     | 52,24 ng/ml         | 476 pg/ml           | 48 años             | 61%                 | 31 mmHg             |
| Sensibilidad       | 0,83<br>(0,61-0,95) | 0,54<br>(0,37-0,69) | 0,91<br>(0,79-0,98) | 0,65<br>(0,50-0,79) | 0,83<br>(0,69-0,92) |
| Especificidad      | 0,71<br>(0,59-0,81) | 0,64<br>(0,51-0,76) | 0,52<br>(0,40-0,64) | 0,57<br>(0,45-0,69) | 0,51<br>(0,39-0,82) |
| ‡LR+               | 2,9                 | 1,5                 | 1,9                 | 1,5                 | 1,7                 |

\*FE: fracción de eyección. \*\* PAP: presión de la arteria pulmonar.  
†: AUC: área bajo la curva. ‡: Razón de verosimilitud

## Discusión

En la muestra estudiada con pacientes portadores de insuficiencia renal, valores de troponina superiores a 50 ng/ml y una edad de 48 años o más permitieron clasificar correctamente a quienes sobrevivieron o no en cuatro años de seguimiento. Un alto porcentaje de pacientes con diabetes mellitus desarrollan insuficiencia renal crónica y se estudió el efecto de la glicosilación no enzimática sobre el efecto estructural de las proteínas, lo que impacta en el proceso aterosclerótico y los depósitos ateromatosos.<sup>20,21</sup> Si bien, valores de NT-proBNP superiores a 476 pg/ml corresponden al punto de corte del análisis multivariado, no consideramos su valor predictivo debido a que no alcanzó significancia estadística. Sin embargo, sería importante reanalizarlo en nuevos estudios con diseños apropiados, mayor tamaño de la muestra y con un horizonte temporal de seguimiento más amplio. De igual manera, estos estudios permitirían definir, con mayor exactitud, los puntos de corte de las variables estudiadas. Pese a alcanzar significancia estadística, el aporte de la troponina (6%) y de la edad (1%) es muy bajo para utilizarlos en la práctica clínica y coincide con los resultados de la Razón de Verosimilitud (LR+). Por otro lado, la ecocardiografía debería emplearse más a menudo para la evaluación cardiovascular y seguimiento de los pacientes con insuficiencia renal crónica, puesto que la mortalidad de origen cardiovascular es superior a la de la población general.

## Fuente de financiamiento

Los autores.

## Declaración de conflicto de interés

Los autores no tienen ningún conflicto de interés en este estudio.

## Correspondencia

Dr. José Guanotásig  
jaguanotasig@uce.edu.ec

## Referencias

1. Arango SS. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública* 2011; 30(1): 75-82
2. Le EH, Klootwijk PJ, Weimar W et al. Significance of acute versus chronic troponin T elevation in dialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2004; 98: c87-c9
3. Luciardi, H. (2012). Rol creciente de las troponinas cardíacas como multimarcadores. *Revista de La Federación Argentina de Cardiología*, 41(3), 149-150
4. Katrukha, I. A. (2013). Human Cardiac Troponin Complex. Structure and Functions, *Biochemistry (Moscow)*, 78(13), 1447-1465
5. Reed G. W, Rossi J. E, & Cannon C. P. (2017, January 14). Acute myocardial infarction. *The Lancet*. Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30677-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30677-8)
6. Thygesen K, Alpert J. S, Jaffe A. S., Simoons M. L, Chaitman B. R, White, H. D, Wagner, D. R. (2012). Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*, 33(20), 2551-2567. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs184>
7. Goldstein S. L. (2011). Acute kidney injury biomarkers : renal angina and the need for a renal troponin I. *BMC Medicine* 2011, 9:135
8. Jacobs L. H, Kerkhof J. J. Van De, et al. Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients : a longitudinal study, *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 243-248
9. DeFilippi C, Wasserman S, Rosanio S et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA* 2003; 290: 353-359
10. Sommerer C, Giannitsis E, Schwenger V et al. Cardiac biomarkers in haemodialysis patients: the prognostic value of amino-terminal pro- B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T. *Nephron Clin Pract* 2007; 107: c77-c81
11. Macin S. M, Reyes L, Lange J, Perna E. R, Coronel M. L, Brizuela, M.,... Arjol, B. G. (2016). Valor pronóstico del NT-proBNP en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. *Revista de La Federación Argentina de Cardiología*, 45(3), 130-134
12. Wu AH, Apple FS, GilberWB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: Recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem*. 1999 Jun; 45(7): 1104-21
13. Panteghini M, Gerhardt W, Apple FS, et al. IFCC Scientific Division, Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage. Quality specifications for cardiac troponin assays. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39:174-8
14. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray J, Ponikowski P, Alexander P, Poole-Wilson Strömberg A, Veldhuisen D, Dan Atar ... ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 ‡: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, Volume 29, Issue 19, 1 October 2008, Pages 2388-2442
15. Apple, F. S. (2004). Multi-Biomarker Risk Stratification of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide, High-Sensitivity C - reactive protein, and Cardiac Troponin T and I in End-Stage Renal Disease for All-Cause Death. *Clinical Chemistry*, 50(12), 2279-2285. <http://doi.org/10.1373/clinchem.2004.035741>
16. Arici M, & Walls J. (2001). End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney International*, 59(2), 407-414. <http://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.059002407.x>
17. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, & Wanner, C. (1999). Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney International*, 55(2), 648-658. <http://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00273.x>
18. Mehta R. L, Kellum J. A, Shah S V, Molitoris B. A, Ronco C, Warnock D. G, & Levin A. (2007). Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care*, 11(2), R31. <http://doi.org/10.1186/cc5713>
19. Mongeon F, Effect of Hemodialysis, Coronary Artery Disease and Diabetes on Cardiac Troponin T: A Prospective Survey Over One Year, *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 2009, 3, 69-77
20. Serrano Ríos M. Factores de riesgo cardiovascular en el paciente diabético, En: *Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas*, Edición 2004, SEMI, Sociedad Española de Medicina Interna